

Introdução ao Desenvolvimento de Fármacos

Design Computacional de Fármacos

Filipe Teixeira

fteixeira@quimica.uminho.pt

Centro de Química

Escola de Ciências da Universidade do Minho, Portugal



Universidade do Minho
Escola de Ciências

2021/2022

Funcionamento do Módulo

Aulas

- De 22 a 31 de Março.
- Terça-feira das 11:00 às 12:00 (Ed. 1, Sala 0.11)
- Terça-feira das 12:00 às 13:00 (Ed. 1, Sala 2.14)
- Quinta-feira das 14:00 às 16:00 (Ed. 1, Sala 2.09)

Apoio

- Github: <https://github.com/teixeirafilipe/LQUMDesignComputacionalFarmacos>
 - Material de Apoio à Cadeira de Introdução ao Desenvolvimento de Fármacos
- E-mail: fteixeira@quimica.uminho.pt
- Via Zoom: Contacto para esclarecimento de dúvidas.
- Presencial: Gabinete B.1.26



Universidade do Minho

Escola de Ciências

Sumário

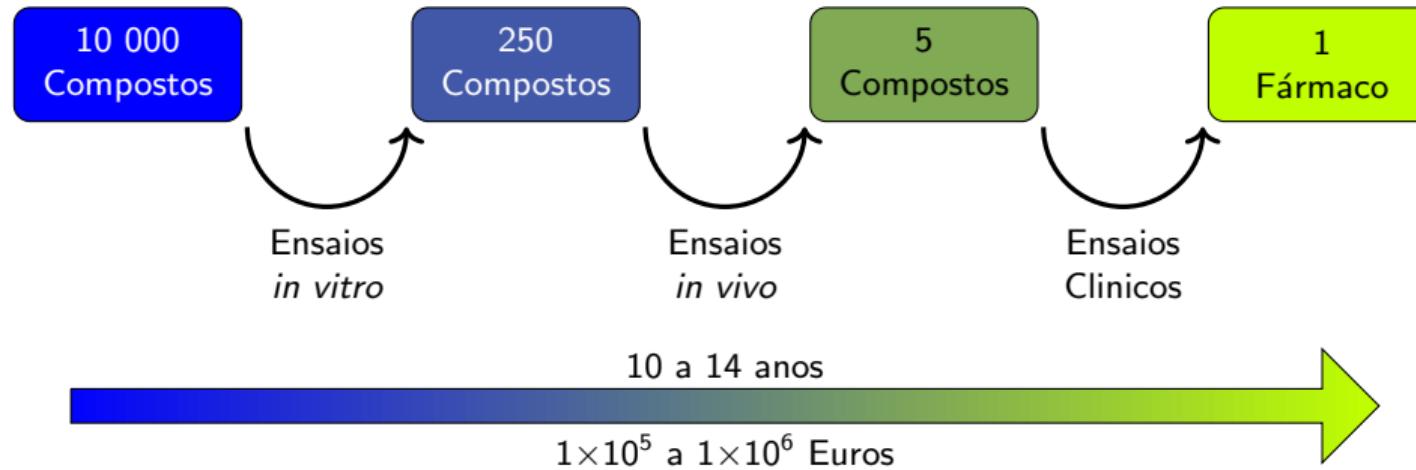
- 1** Introdução à Computação Científica
- 2** Visualização Molecular
- 3** Modelação por Homologia
- 4** Optimização do Composto Modelo
- 5** *Docking*
- 6** Desenho de Fármacos Assistido por Computador (CADD)



Universidade de Mato Grosso

Sexta de Ciência

Design de fármacos... um problema complexo!



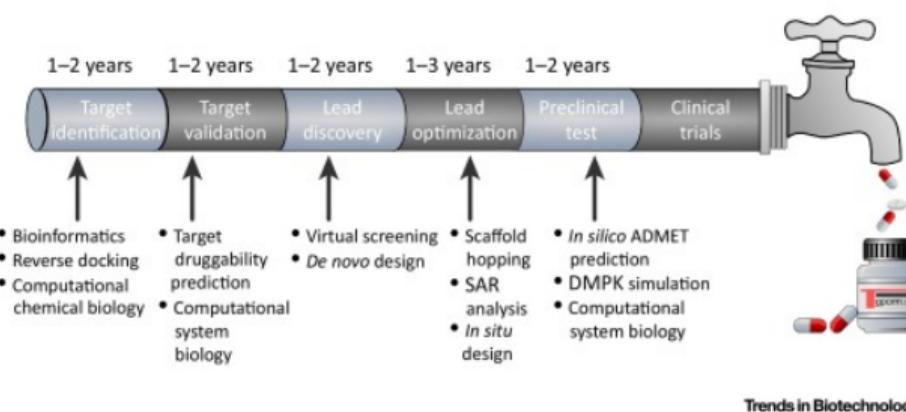
Processo típico de desenvolvimento de um novo fármaco.

Design de Fármacos...

- Sinteticamente acessível?
- Atividade?
- Toxicidade?
- Absorção?
- Modo de aplicação?
- etc...

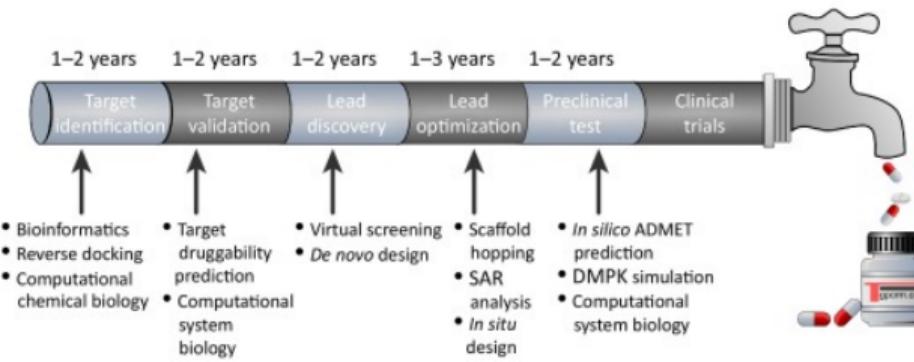
Design de Fármacos...

- Sinteticamente acessível?
- Atividade?
- Toxicidade?
- Absorção?
- Modo de aplicação?
- etc. . .



Design de Fármacos...

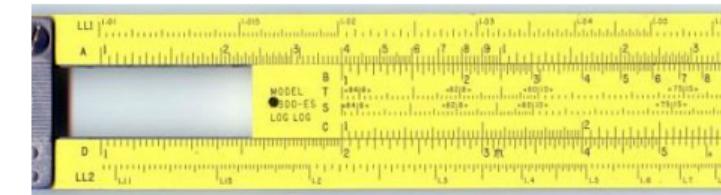
- Sinteticamente acessível?
- Atividade?
- Toxicidade?
- Absorção?
- Modo de aplicação?
- etc...



O uso de computadores para prever propriedades químicas e biológicas pode acelerar o processo de selecção.

Pré-História da Computação Científica

■ Pré-Século XIX Tabelas e régulas matemáticas.



Régua de cálculo

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Pocket_slide_rule.jpg

Pré-História da Computação Científica

- **Pré-Século XIX** Tabelas e régulas matemáticas.
- **1820** Computadores mecânicos.



Réplica do Computador mecânico de Charles Babbage.

©Andrew Dunn

Pré-História da Computação Científica

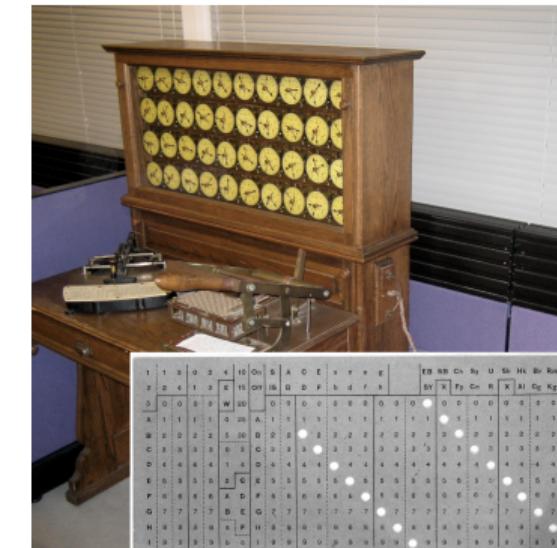
- **Pré-Século XIX** Tabelas e régulas matemáticas.
- **1820** Computadores mecânicos.
- **1843** Primeiro algoritmo computacional (Ada Lovelace)



Réplica do Computador mecânico de Charles Babbage.
©Andrew Dunn

Pré-História da Computação Científica

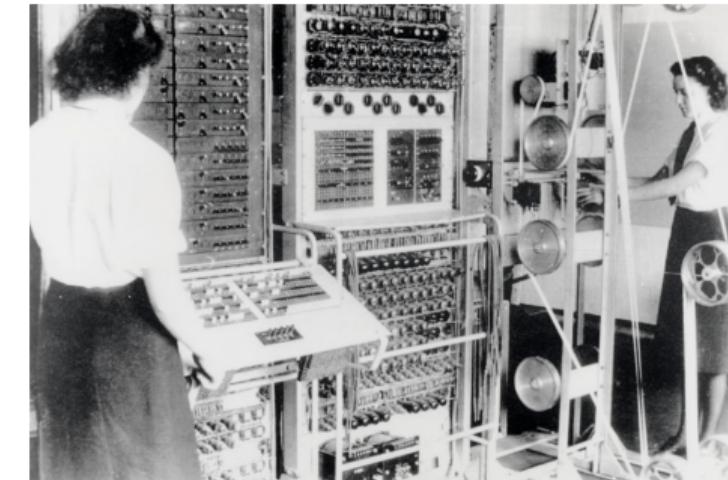
- **Pré-Século XIX** Tabelas e réguas matemáticas.
- **1820** Computadores mecânicos.
- **1843** Primeiro algoritmo computacional (Ada Lovelace)
- **1890** Máquinas de Tabulação Electrónica



Máquina de tabulação electrónica e cartão perfurado.

Primeira Geração

- 1936 Universal Turing Machine
(conceito)

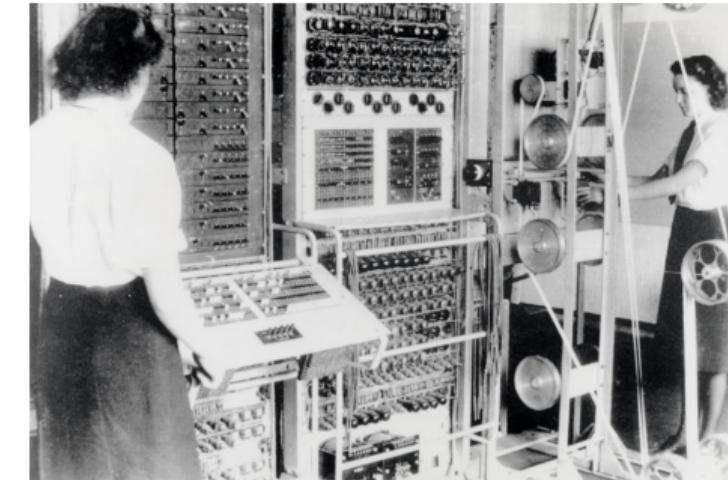


Colossus

©The National Archives, Kew, UK

Primeira Geração

- **1936** Universal Turing Machine (conceito)
- **1944** Colossus: primeiro computador electrónico digital.

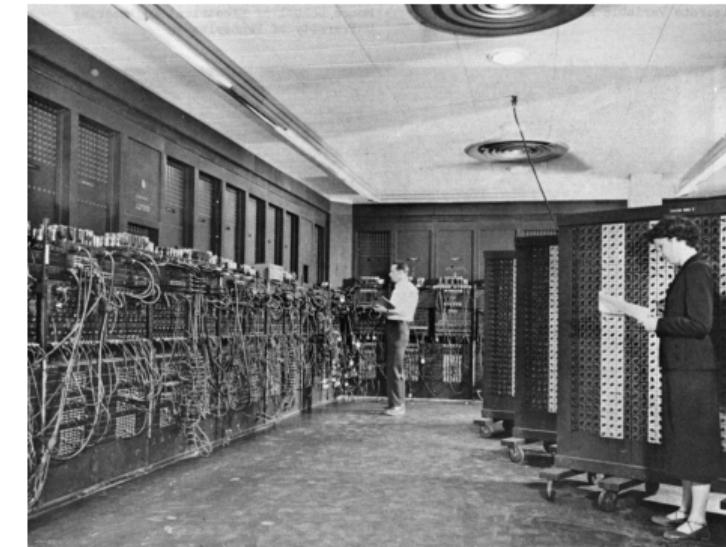


Colossus

©The National Archives, Kew, UK

Primeira Geração

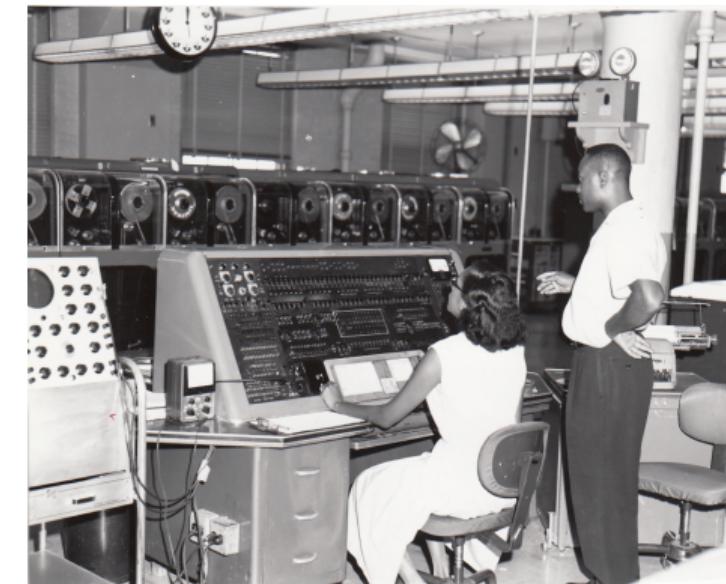
- **1936** Universal Turing Machine (conceito)
- **1944** Colossus: primeiro computador electrónico digital.
- **1945** ENIAC: primeiro computador electrónico digital *programável*.



ENIAC

Primeira Geração

- **1936** Universal Turing Machine (conceito)
- **1944** Colossus: primeiro computador electrónico digital.
- **1945** ENIAC: primeiro computador electrónico digital *programável*.
- **1951** UNIVAC I: primeiro computador produzido comercialmente



UNIVAC I

Segunda Geração

- (1948) Transístores



IBM 608

Segunda Geração

- **(1948)** Transístores
- **1953** ATLAS: computador experimental com transístores (U. Manchester)
- **1953** Método de Monte Carlo (algoritmo de Metropolis)



IBM 608

Segunda Geração

- **(1948)** Transístores
- **1953** ATLAS: computador experimental com transístores (U. Manchester)
- **1953** Método de Monte Carlo (algoritmo de Metropolis)
- **1955** IBM 608: primeiro computador com transístores produzido comercialmente comercialmente



IBM 608

Segunda Geração

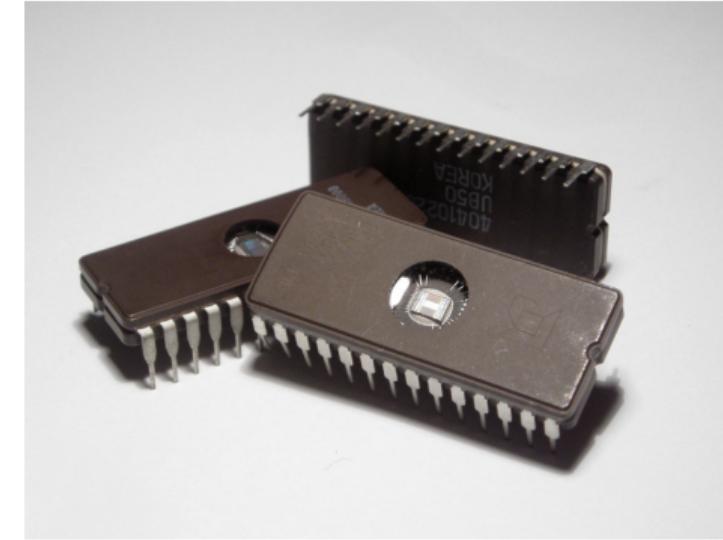
- **(1948)** Transístores
- **1953** ATLAS: computador experimental com transístores (U. Manchester)
- **1953** Método de Monte Carlo (algoritmo de Metropolis)
- **1955** IBM 608: primeiro computador com transístores produzido comercialmente comercialmente
- **1957** Linguagem de Programação Fortran (IBM)
- **1957** Primeiras simulações de colisão de esferas



IBM 608

Terceira Geração

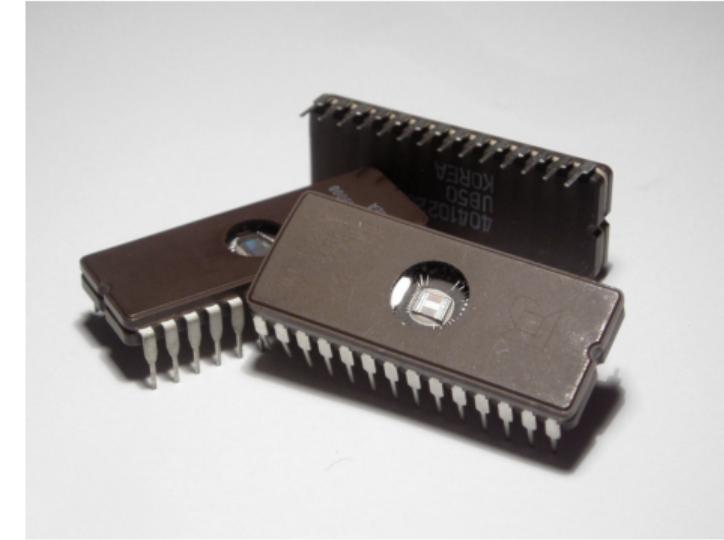
- (1959) Circuitos Integrados



Circuito integrado

Terceira Geração

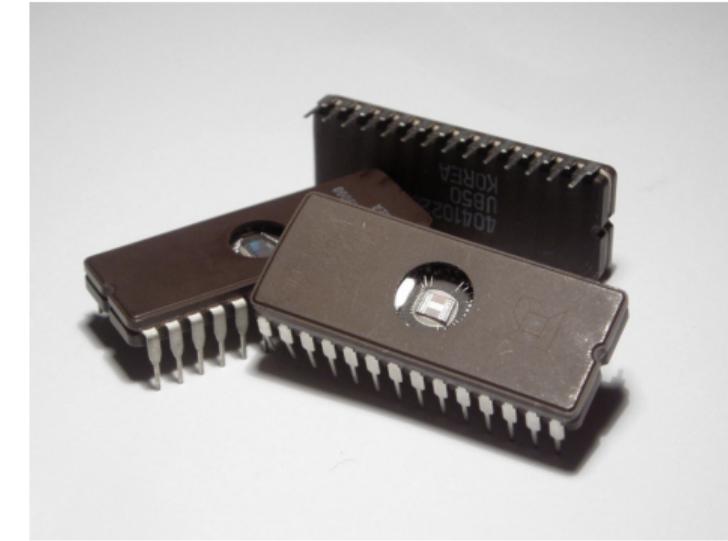
- **(1959)** Circuitos Integrados
- **1963** Atractor de Lorenz (*efeito borboleta*)



Circuito integrado

Terceira Geração

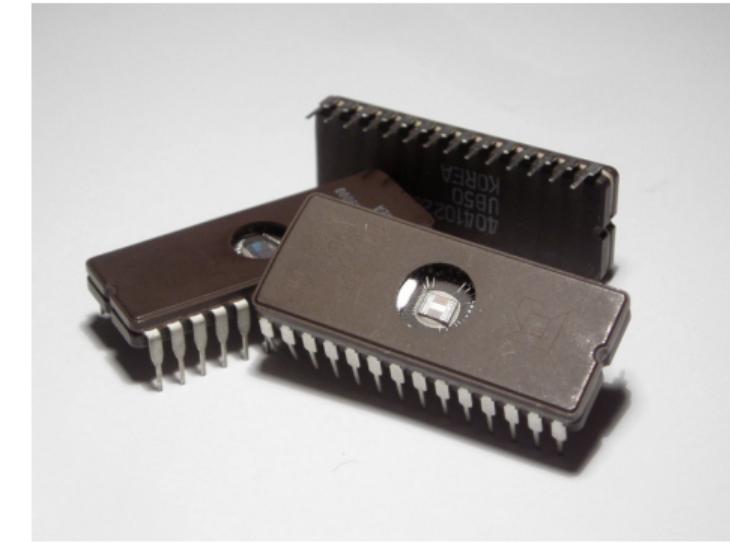
- **(1959)** Circuitos Integrados
- **1963** Atractor de Lorenz (*efeito borboleta*)
- **1964** Teoria do Funcional da Densidade (Kohn, Sham & Hohenberg)



Circuito integrado

Terceira Geração

- **(1959)** Circuitos Integrados
- **1963** Atractor de Lorenz (*efeito borboleta*)
- **1964** Teoria do Funcional da Densidade (Kohn, Sham & Hohenberg)
- **1964** Simulação de Dinâmica Molecular (864 átomos de Árgon).



Circuito integrado

Terceira Geração

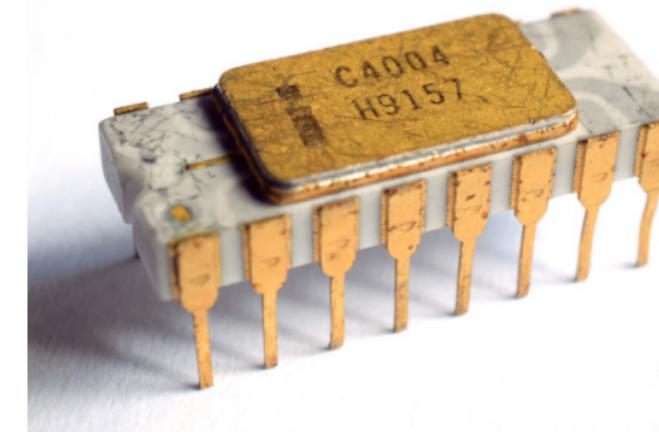
- **(1959)** Circuitos Integrados
- **1963** Atractor de Lorenz (*efeito borboleta*)
- **1964** Teoria do Funcional da Densidade (Kohn, Sham & Hohenberg)
- **1964** Simulação de Dinâmica Molecular (864 átomos de Árgon).
- **1965** IBM System/360:
possivelmente o primeiro computador comercial com tecnologia de circuitos integrados.



IBM System/360, Modelo 30
©Dave Ross, Computer History Museum

A Idade dos Microcomputadores

- 1970 Gaussian, versão 1.0

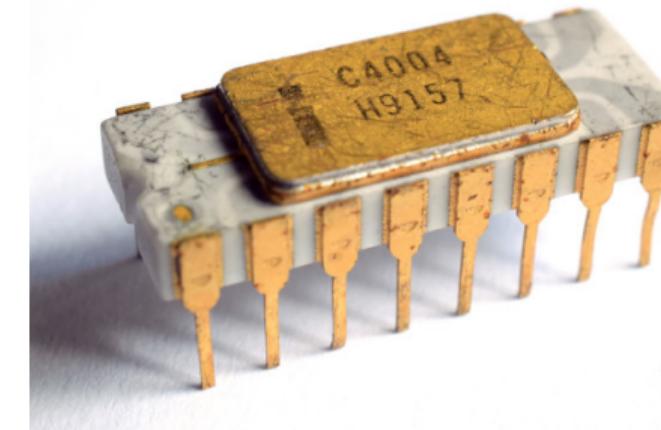


Intel C4004

©Thomas Nguyen

A Idade dos Microcomputadores

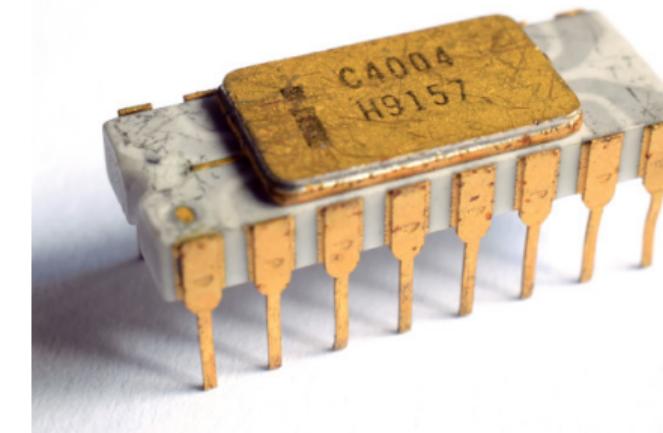
- **1970** Gaussian, versão 1.0
- **1971** Primeiro microprocessador (Intel 4004)



Intel C4004
©Thomas Nguyen

A Idade dos Microcomputadores

- **1970** Gaussian, versão 1.0
- **1971** Primeiro microprocessador (Intel 4004)
- **1972** Linguagem de programação C



Intel C4004
©Thomas Nguyen

A Idade dos Microcomputadores

- **1970** Gaussian, versão 1.0
- **1971** Primeiro microprocessador (Intel 4004)
- **1972** Linguagem de programação C
- **1975** Primeiro computador pessoal (Olivetti P6060)



Olivetti P6060

A Idade dos Microcomputadores

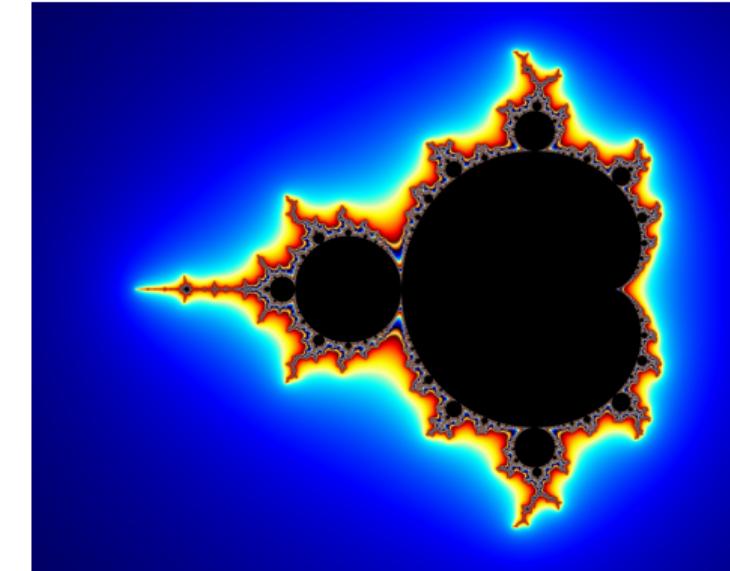
- **1970** Gaussian, versão 1.0
- **1971** Primeiro microprocessador (Intel 4004)
- **1972** Linguagem de programação C
- **1975** Primeiro computador pessoal (Olivetti P6060)
- **1975** MITS Altair 8800



Altair 8800
©Michael Holley

A Idade dos Microcomputadores

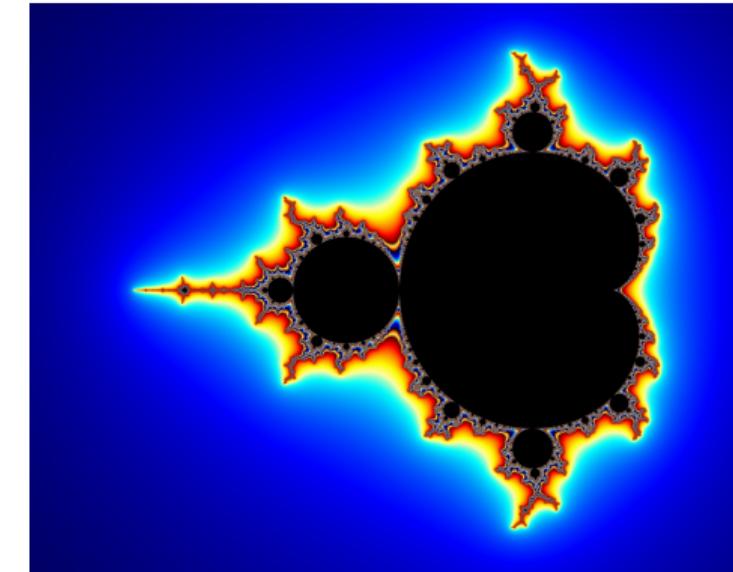
- **1970** Gaussian, versão 1.0
- **1971** Primeiro microprocessador (Intel 4004)
- **1972** Linguagem de programação C
- **1975** Primeiro computador pessoal (Olivetti P6060)
- **1975** MITS Altair 8800
- **1975** Geometria fractal (Benoit Mandelbrot)



Conjunto M de Mandelbrot

A Idade dos Microcomputadores

- **1970** *Gaussian*, versão 1.0
- **1971** Primeiro microprocessador (Intel 4004)
- **1972** Linguagem de programação C
- **1975** Primeiro computador pessoal (Olivetti P6060)
- **1975** MITS Altair 8800
- **1975** Geometria fractal (Benoit Mandelbrot)
- **1977** GAMESS, versão 1.0
- **1978** GROMOS, versão 1.0



Conjunto M de Mandelbrot

A Idade dos Microcomputadores

- **1970** Gaussian, versão 1.0
- **1971** Primeiro microprocessador (Intel 4004)
- **1972** Linguagem de programação C
- **1975** Primeiro computador pessoal (Olivetti P6060)
- **1975** MITS Altair 8800
- **1975** Geometria fractal (Benoit Mandelbrot)
- **1977** GAMESS, versão 1.0
- **1978** GROMOS, versão 1.0
- **1981** IBM PC



IBM PC

©Ruben de Rijcke

A Idade dos Microcomputadores

- **1970** Gaussian, versão 1.0
- **1971** Primeiro microprocessador (Intel 4004)
- **1972** Linguagem de programação C
- **1975** Primeiro computador pessoal (Olivetti P6060)
- **1975** MITS Altair 8800
- **1975** Geometria fractal (Benoit Mandelbrot)
- **1977** GAMESS, versão 1.0
- **1978** GROMOS, versão 1.0
- **1981** IBM PC
- **1984** Apple Macintosh



Apple Macintosh (primeira geração)
©Sailko

Democratização do Acesso à Computação

- **1981** Acorn BBC Micro
- **1982** Protocolo da Internet (*TCP/IP*)

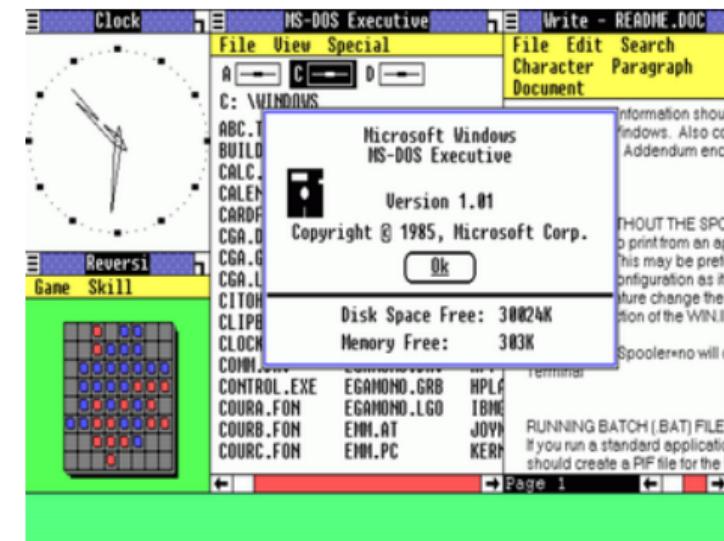


BBC Micro

©Stuart Brady

Democratização do Acesso à Computação

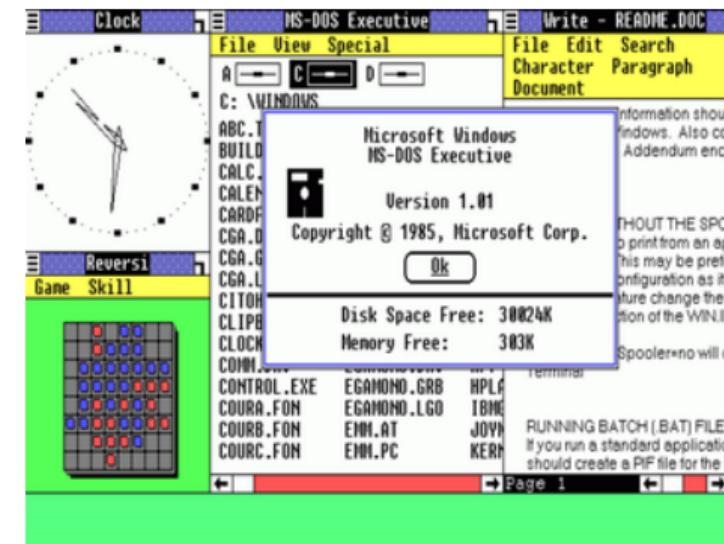
- 1981 Acorn BBC Micro
- 1982 Protocolo da Internet (*TCP/IP*)
- 1985 Microsoft Windows, versão 1.0
- 1985 Dinâmica Molecular de Car-Parrinello



MS Windows 1.0

Democratização do Acesso à Computação

- 1981 Acorn BBC Micro
- 1982 Protocolo da Internet (*TCP/IP*)
- 1985 Microsoft Windows, versão 1.0
- 1985 Dinâmica Molecular de Car-Parrinello
- 1987 Microsoft Excel, versão 2.0
- 1989 Primeiros *Internet Service Providers* (ISP)



MS Windows 1.0

Democratização do Acesso à Computação

- **1981** Acorn BBC Micro
- **1982** Protocolo da Internet (*TCP/IP*)
- **1985** Microsoft Windows, versão 1.0
- **1985** Dinâmica Molecular de Car-Parrinello
- **1987** Microsoft Excel, versão 2.0
- **1989** Primeiros *Internet Service Providers* (ISP)
- **1993** *DOOM*



DOOM

Democratização do Acesso à Computação

- **1990** World Wide Web (CERN)
- **1991** Linux
- **1993** NVIDIA
- **1994** Sony Playstation



Chip Intel Pentium



Universidade de Mato Grosso

Democratização do Acesso à Computação

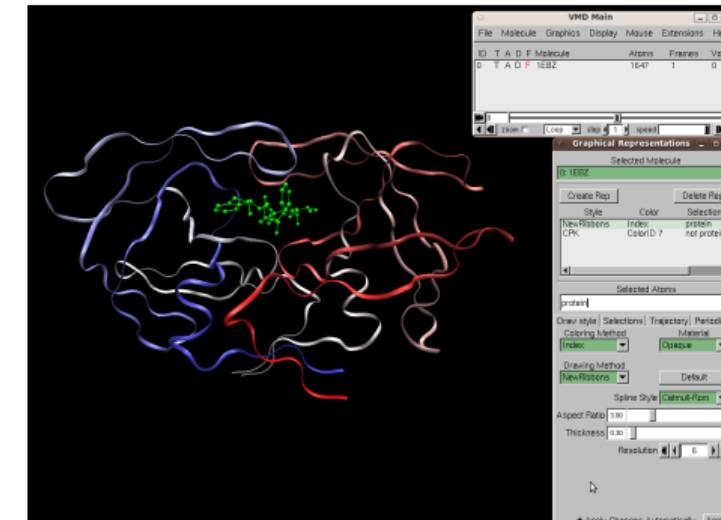
- **1990** World Wide Web (CERN)
- **1991** Linux
- **1993** NVIDIA
- **1994** Sony Playstation
- **1995** Microsoft Windows 95



MS Windows 95

Democratização do Acesso à Computação

- **1990** World Wide Web (CERN)
- **1991** Linux
- **1993** NVIDIA
- **1994** Sony Playstation
- **1995** Microsoft Windows 95
- **1995** *Visual Molecular Dynamics* (VMD)

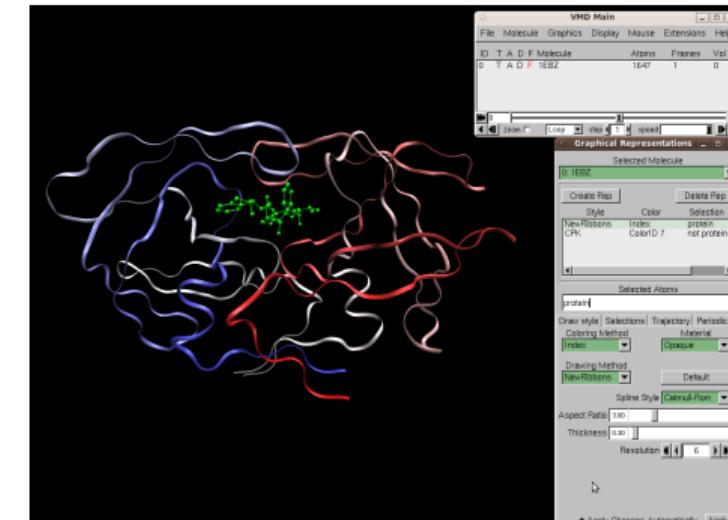


VMD



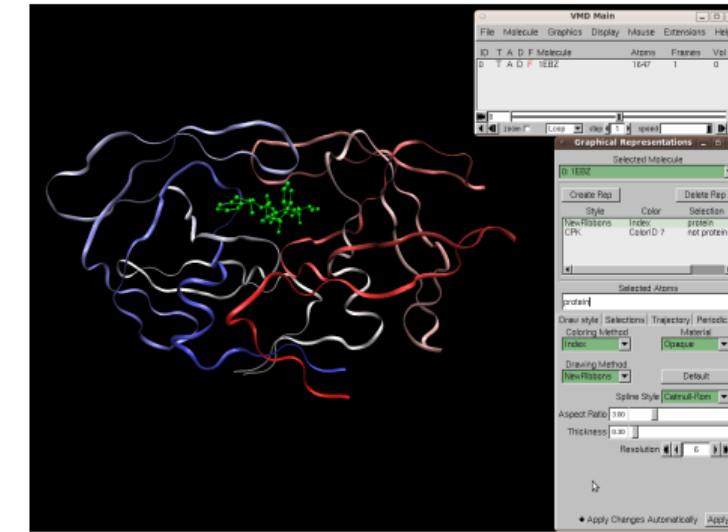
Democratização do Acesso à Computação

- **1990** World Wide Web (CERN)
- **1991** Linux
- **1993** NVIDIA
- **1994** Sony Playstation
- **1995** Microsoft Windows 95
- **1995** *Visual Molecular Dynamics* (VMD)
- **1996** Intel Pentium MMX



Democratização do Acesso à Computação

- **1990** World Wide Web (CERN)
- **1991** Linux
- **1993** NVIDIA
- **1994** Sony Playstation
- **1995** Microsoft Windows 95
- **1995** *Visual Molecular Dynamics* (VMD)
- **1996** Intel Pentium MMX
- **1998** Google



VMD

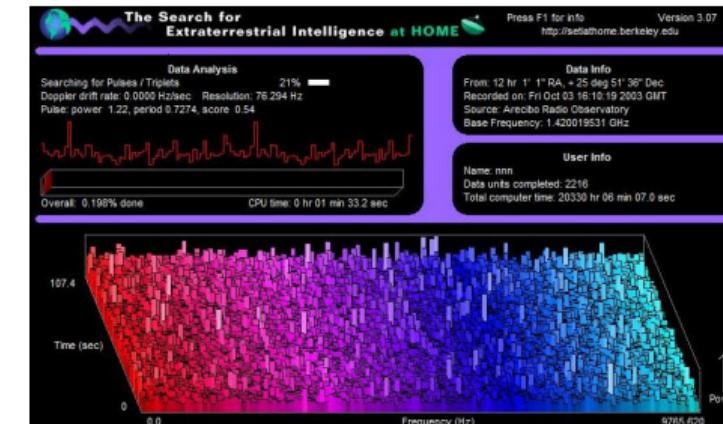


Universidade de Mato Grosso

Faculdade de Ciências

Democratização do Acesso à Computação

- 1990 World Wide Web (CERN)
- 1991 Linux
- 1993 NVIDIA
- 1994 Sony Playstation
- 1995 Microsoft Windows 95
- 1995 *Visual Molecular Dynamics* (VMD)
- 1996 Intel Pentium MMX
- 1998 Google
- 1998 Seti@HOME



SETI@Home

Democratização do Acesso à Computação

- **1990** World Wide Web (CERN)
- **1991** Linux
- **1993** NVIDIA
- **1994** Sony Playstation
- **1995** Microsoft Windows 95
- **1995** *Visual Molecular Dynamics* (VMD)
- **1996** Intel Pentium MMX
- **1998** Google
- **1998** Seti@HOME
- **2000** Folding@Home



Folding@Home a correr numa Playstation 3

Democratização do Acesso à Computação

- **1990** World Wide Web (CERN)
- **1991** Linux
- **1993** NVIDIA
- **1994** Sony Playstation
- **1995** Microsoft Windows 95
- **1995** *Visual Molecular Dynamics* (VMD)
- **1996** Intel Pentium MMX
- **1998** Google
- **1998** Seti@HOME
- **2000** Folding@Home
- **2007** iPhone
- **2008** GAMESS on a Playstation (Todd Martinez)



Folding@Home a correr numa Playstation 3



Universidade de Mato Grosso

Escola de Ciências

Tendências Atuais

■ Cálculo e armazenamento remotos (cloud)

- Poder de cálculo concentrado em *data centers*
- Aparelhos de uso final focados na interacção com o utilizador

Tendências Atuais

- Cálculo e armazenamento remotos (cloud)
 - Poder de cálculo concentrado em *data centers*
 - Aparelhos de uso final focados na interacção com o utilizador
- Novos métodos computacionais
 - Novas aproximações numéricas (RI, DNPLO, etc...)
 - Aprendizagem Automática (*Machine Learning*)
 - Conhecimento baseado em dados (*data-driven*)

Tendências Atuais

- Cálculo e armazenamento remotos (cloud)
 - Poder de cálculo concentrado em *data centers*
 - Aparelhos de uso final focados na interacção com o utilizador
- Novos métodos computacionais
 - Novas aproximações numéricas (RI, DNPLO, etc...)
 - Aprendizagem Automática (*Machine Learning*)
 - Conhecimento baseado em dados (*data-driven*)
- No futuro...
 - Computadores Quânticos
 - Computadores Ópticos (?)
 - Regresso aos computadores analógicos (?)

Química Computacional

Definição

A **Química Computacional** é o ramo da Química que usa e desenvolve métodos de simulação computacional para resolver problemas químicos.

Química Computacional

Definição

A **Química Computacional** é o ramo da Química que usa e desenvolve métodos de simulação computacional para resolver problemas químicos.

Exemplos de aplicação

- Resolver a geometria de novos compostos/materiais.
- Explicar dados espectrais.
- Elucidar mecanismos de reacção e ciclos catalíticos.
- Entender a interação entre moléculas.
- Simular processos físicos e químicos.
- Encontrar tendências de propriedades em função da estrutura química.



Universidade do Minho

Escola de Ciências

Métodos da Química Computacional

Métodos Baseados na Física

- Métodos *ab initio*
- Métodos semi-empíricos
- Mecânica Molecular

Métodos da Química Computacional

Métodos Baseados na Física

- Métodos *ab initio*
- Métodos semi-empíricos
- Mecânica Molecular

Métodos Baseados em Dados (*data-driven*)

- Estatística Multivariada (MANOVA, PCA, PLS, modelos multi-lineares)
- *Quantitative Structure-Activity Relationships* (QSAR)
- *Quantitative Structure-Property Relationships* (QSPR)
- Aprendizagem Automática (*Machine Learning*)
- Outros métodos de Inteligência Artificial.



Universidade do Minho

Escola de Ciências

Cálculos *Ab initio*

A Equação de Schrödinger

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

\hat{H}	Operador energia Total (Hamiltoniano)	$\hat{T} + \hat{V}$
\hat{T}_n	Energia cinética dos núcleos	$\sum_i^{N_{nuc}} -\frac{\hbar^2}{2m_i} \nabla^2$
\hat{T}_e	Energia cinética dos electrões	$\sum_j^{N_{el}} -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla^2$
\hat{V}_{ne}	Atracção Núcleo-Electrão (E. Potencial)	$\sum_i^{N_{nuc}} \sum_j^{N_{el}} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_e}{r_{i,j}^2}$
\hat{V}_{nn}	Repulsão Núcleo-Núcleo (E. Potencial)	$\sum_i^{N_{nuc}} \sum_j^{N_{nuc}} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{i,j}^2}$
\hat{V}_{ee}	Repulsão Electrão-Electrão (E. Potencial)	$\sum_i^{N_{el}} \sum_j^{N_{el}} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_e^2}{r_{i,j}^2}$

Cálculos *Ab initio*

A Equação de Schrödinger

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

\hat{H}	Operador energia Total (Hamiltoniano)	$\hat{T} + \hat{V}$
\hat{T}_n	Energia cinética dos núcleos	$\sum_i^{N_{nuc}} -\frac{\hbar^2}{2m_i} \nabla^2$
\hat{T}_e	Energia cinética dos electrões	$\sum_j^{N_{el}} -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla^2$
\hat{V}_{ne}	Atracção Núcleo-Electrão (E. Potencial)	$\sum_i^{N_{nuc}} \sum_j^{N_{el}} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_e}{r_{i,j}^2}$
\hat{V}_{nn}	Repulsão Núcleo-Núcleo (E. Potencial)	$\sum_i^{N_{nuc}} \sum_j^{N_{nuc}} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{i,j}^2}$
\hat{V}_{ee}	Repulsão Electrão-Electrão (E. Potencial)	$\sum_i^{N_{el}} \sum_j^{N_{el}} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_e^2}{r_{i,j}^2}$

- Os termos que envolvem a posição dos núcleos são abordados pela aproximação de Born-Oppenheimer (núcleos fixos).

Cálculos *Ab initio*

A Equação de Schrödinger

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

\hat{H}	Operador energia Total (Hamiltoniano)	$\hat{T} + \hat{V}$
\hat{T}_n	Energia cinética dos núcleos	$\sum_i^{N_{nuc}} -\frac{\hbar^2}{2m_i} \nabla^2$
\hat{T}_e	Energia cinética dos electrões	$\sum_j^{N_{el}} -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla^2$
\hat{V}_{ne}	Atracção Núcleo-Electrão (E. Potencial)	$\sum_i^{N_{nuc}} \sum_j^{N_{el}} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_e}{r_{i,j}^2}$
\hat{V}_{nn}	Repulsão Núcleo-Núcleo (E. Potencial)	$\sum_i^{N_{nuc}} \sum_j^{N_{nuc}} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{i,j}^2}$
\hat{V}_{ee}	Repulsão Electrão-Electrão (E. Potencial)	$\sum_i^{N_{el}} \sum_j^{N_{el}} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_e^2}{r_{i,j}^2}$

- Os termos que envolvem a posição dos núcleos são abordados pela aproximação de Born-Oppenheimer (núcleos fixos).
- Os termos inter-electrónicos tornam a equação de Schrödinger impossível de resolver analiticamente.

Métodos *Ab initio*

- Soluções aproximadas da equação de Schrödinger.
- Regra geral, quanto melhor a aproximação, maior o esforço computacional
- Normalmente limitado a sistemas pequenos (< 100 átomos)

Exemplos

- Hartree-Fock (HF, RHF, UHF, ROHF)
- Teoria do Funcional de Densidade
 - B3LYP
 - TPSS; TPSSh, TPSS0
 - PBE, PBE0
 - B2PLYP
- Coupled Cluster (CCSD, CCSD(T))
- Métodos multi-configuracionais (CI, CISD, CASSCF, RASSCF, etc...)

Universidade de Santa
Catarina

Métodos Semi-empíricos

- Aproximações mais radicais à equação de Schrödinger.
- Regra geral, os termos bi-electrónicos são substituídos por parâmetros empíricos.
- Exactidão depende da parametrização dos mesmos e do sistema em estudo.
- Aplicados em sistemas de tamanho médio (até 500 átomos).
- Podem ser conjugados com métodos *ab initio* para fornecer o "ambiente químico" de um processo complexo.

Exemplos

- Métodos NDDO (*Neglect of Diatomic Differential Overlap*)
 - AM1, RM1
 - PM3, PM6, PM7
 - ZINDO (método INDO)
- Métodos Tight-Binding
 - DFTB (*Density Functional Tight Binding*)
 - xTB (*eXtended Tight Binding*)



Universidade do Minho

Escola de Ciências

Mecânica Molecular

- Efeitos electrónicos são substituídos por expressões do potencial sentido por cada átomo no sistema (*forcefield*).
- A energia do sistema e as forças que actuam em cada átomo são fáceis de calcular.
- Não é possível estudar reacções químicas (em geral).
- Permite realizar simulações de Dinâmica Molecular (i.e. estudo do movimento dos átomos ao longo do tempo).



Universidade do Minho

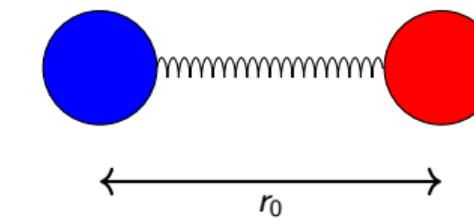
Escola de Ciências

Mecânica Molecular: *Force Fileds*

Componentes do Campo de Forças

- Ligação entre átomos

$$V = \sum_{ligs} \frac{1}{2} k_b (r - r_0)^2$$



Mecânica Molecular: Force Fileds

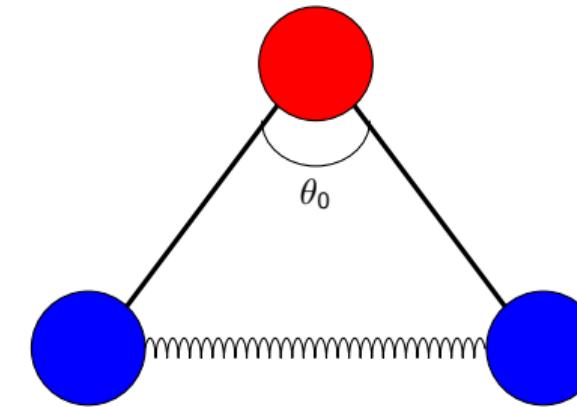
Componentes do Campo de Forças

- Ligação entre átomos

$$V = \sum_{ligs} \frac{1}{2} k_b (r - r_0)^2$$

- Ângulos de valência

$$V = \sum_{angulos} \frac{1}{2} k_a (\theta - \theta_0)^2$$



Mecânica Molecular: *Force Fileds*

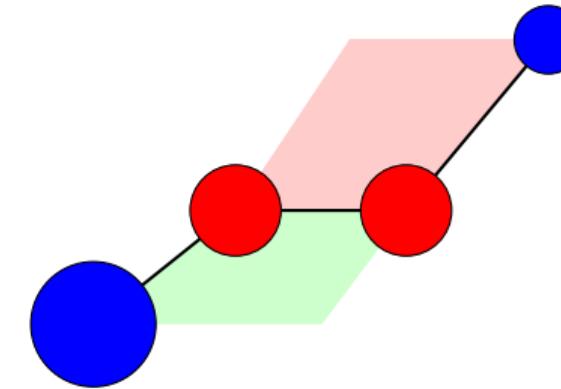
Componentes do Campo de Forças

- Torções:
 - CHARMM

$$V = \sum_{diedros} k_\phi [1 + \cos(n\phi - \delta)]$$

- AMBER

$$V = \sum_{diedros} \sum_n \frac{1}{2} V_i^n [1 + \cos(n\phi - \delta_i)]$$

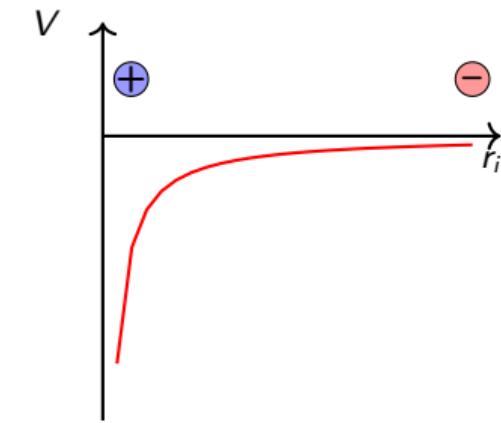


Mecânica Molecular: Force Fileds

Componentes do Campo de Forças

- Electroestática

$$\sum_i \sum_{j < i} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{i,j}}$$



Mecânica Molecular: Force Fileds

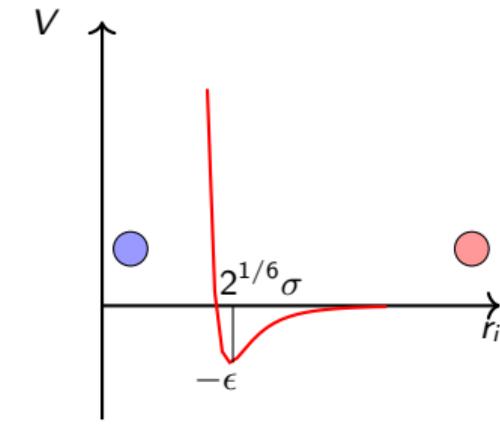
Componentes do Campo de Forças

- Electroestática

$$\sum_i \sum_{j < i} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{i,j}}$$

- Interacções de longo-alcance (Lenard-Jones)

$$\sum_i \sum_{j < i} 4\epsilon_{i,j} \left[\left(\frac{\sigma_{i,j}}{r_{i,j}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{i,j}}{r_{i,j}} \right)^6 \right]$$



Exemplo: AMBER Force Field

Forma Funcional

$$\begin{aligned}
 V(r^N) = & \sum_{i \in Bonds} k_{b,i}(r_i - r_i^0)^2 + \sum_{i \in Angles} k_{a,i}(\theta_i - \theta_i^0)^2 + \sum_{i \in Torsions} \sum_n \frac{1}{2} V_i^n [1 + \cos(n\omega_i - \gamma_i)] + \\
 & + \sum_{j=1}^{N-1} \sum_{i=j+1}^N f_{i,j} \left\{ \epsilon_{i,j} \left[\left(\frac{\sigma_{i,j}}{r_{i,j}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{i,j}}{r_{i,j}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{i,j}} \right\}
 \end{aligned}$$

O campo de forças específico para um estudo de Mecânica Molecular é o conjunto da sua forma funcional e dos parâmetros ($k_{b,i}$, $k_{a,i}$, V_i^n , $f_{i,j}$, $\epsilon_{i,j}$, $\sigma_{i,j}$, q_i) adequados para o sistema.

Métodos Baseados em Dados

À medida que avança o conhecimento sobre a actividade biológica de certos compostos, podemos inferir as propriedades de novos compostos.



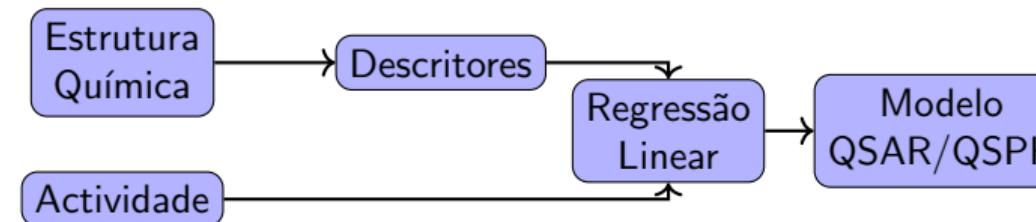
Universidade do Minho

Faculdade de Ciências

Métodos Baseados em Dados

À medida que avança o conhecimento sobre a actividade biológica de certos compostos, podemos inferir as propriedades de novos compostos.

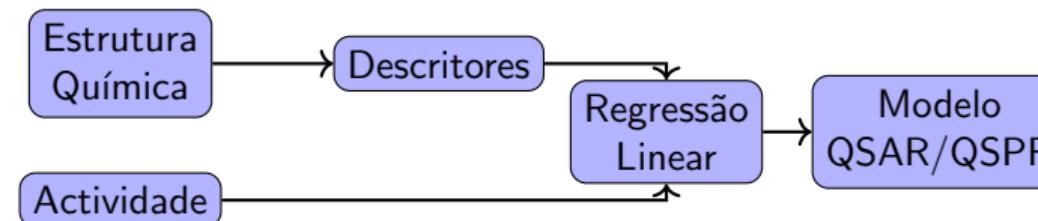
Modelo QSAR (clássico)



Métodos Baseados em Dados

À medida que avança o conhecimento sobre a actividade biológica de certos compostos, podemos inferir as propriedades de novos compostos.

Modelo QSAR (clássico)



Descritores moleculares:

- Massa molecular
- Nº de átomos do elemento X
- Cargas formais
- Ramificações
- Nº de anéis

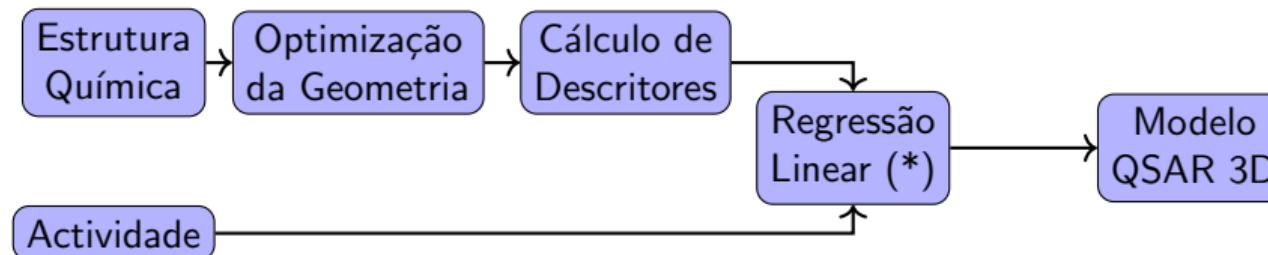
Descritores inferíveis a partir da estrutura de Lewis:

- pK_a
- K_{ow}

Métodos Baseados em Dados

À medida que avança o conhecimento sobre a actividade biológica de certos compostos, podemos inferir as propriedades de novos compostos.

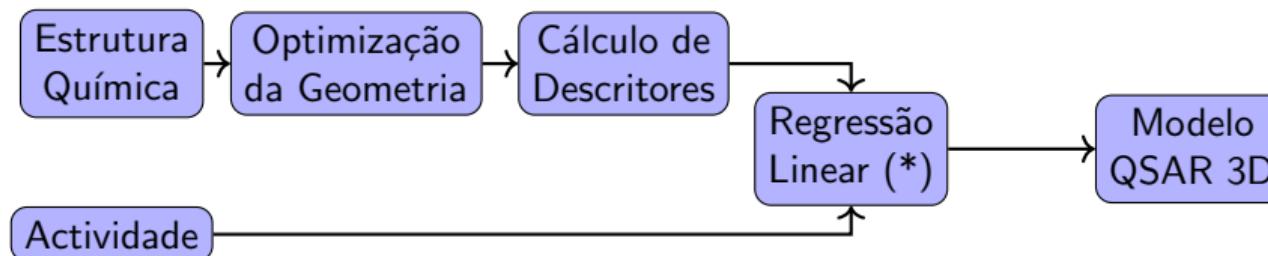
Modelo QSAR 3D



Métodos Baseados em Dados

À medida que avança o conhecimento sobre a actividade biológica de certos compostos, podemos inferir as propriedades de novos compostos.

Modelo QSAR 3D

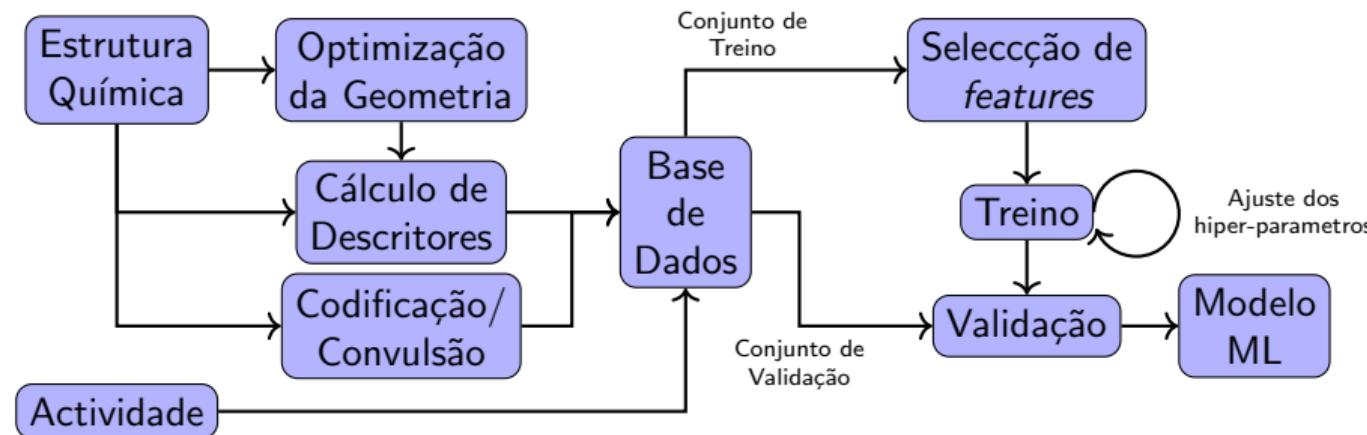


- Geração e optimização da estrutura 3D de cada composto (normalmente usando MM, SE ou DFT)
- Descritores geométricos (esfericidade, medidas de simetria, etc)
- Descritores electrónicos (cargas atómicas efectivas, distribuição de *spin*)
- É comum usar métodos de regressão não linear (Logística, PLS, LASSO, etc).

Métodos Baseados em Dados

À medida que avança o conhecimento sobre a actividade biológica de certos compostos, podemos inferir as propriedades de novos compostos.

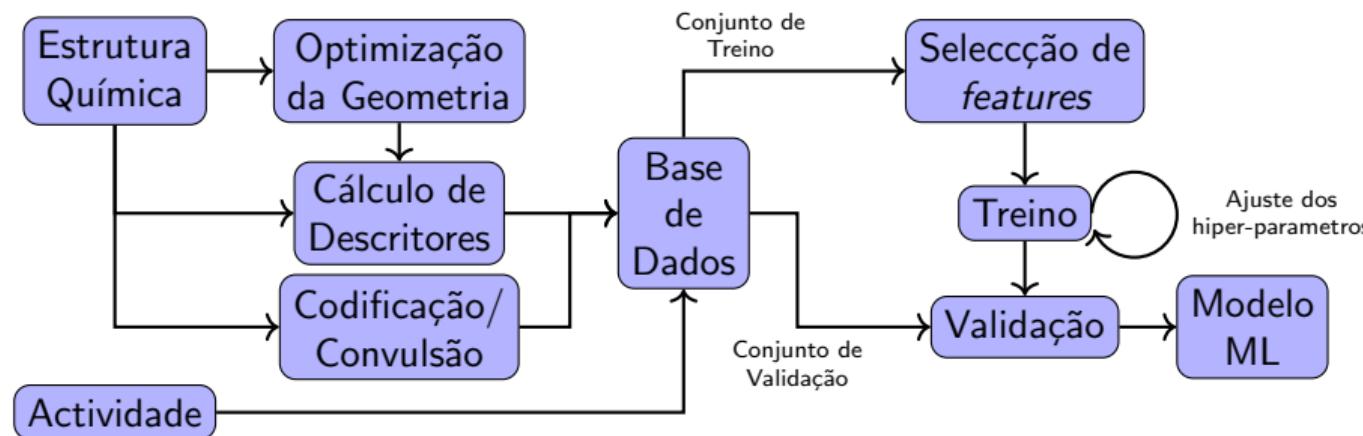
Modelo Baseado em *Machine Learning*



Métodos Baseados em Dados

À medida que avança o conhecimento sobre a actividade biológica de certos compostos, podemos inferir as propriedades de novos compostos.

Modelo Baseado em *Machine Learning*

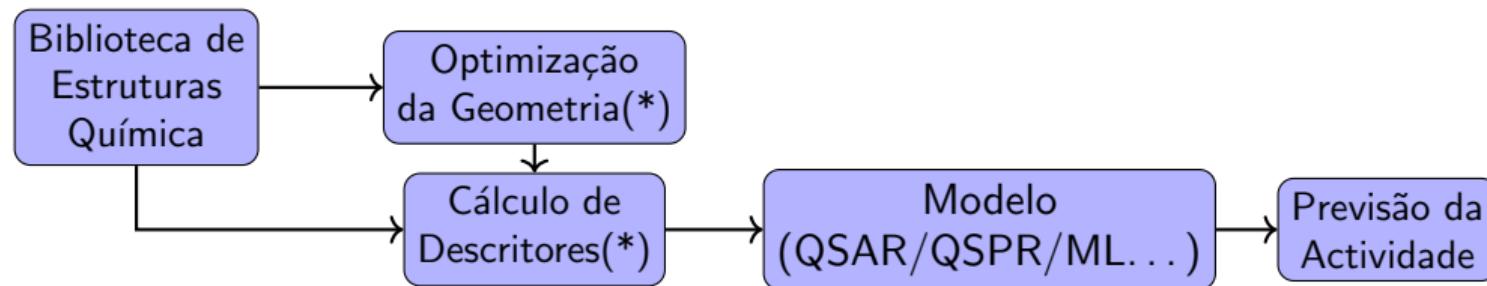


- Requer grande volume de dados (moléculas).
- Grande complexidade e variação nos protocolos.

Métodos Baseados em Dados

À medida que avança o conhecimento sobre a actividade biológica de certos compostos, podemos inferir as propriedades de novos compostos.

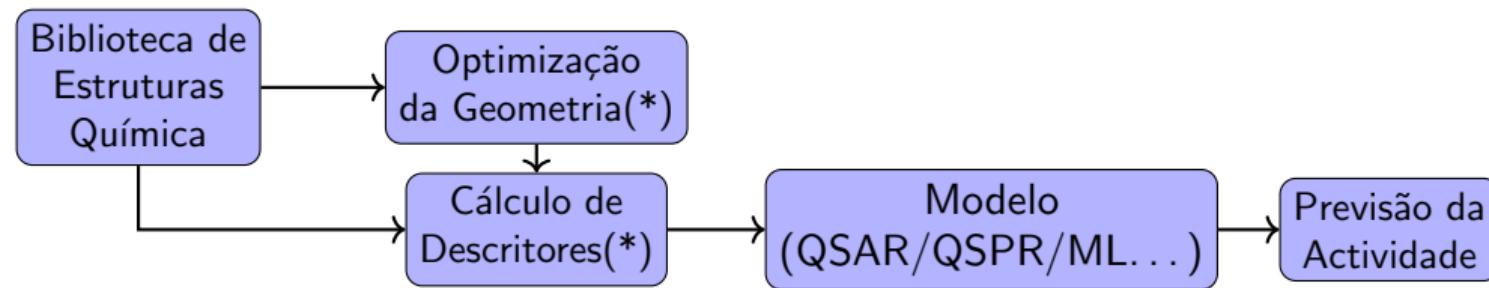
Virtual Screening



Métodos Baseados em Dados

À medida que avança o conhecimento sobre a actividade biológica de certos compostos, podemos inferir as propriedades de novos compostos.

Virtual Screening



- As bibliotecas de estruturas por vezes já contém os descritores necessários para o modelo.
- Permite avaliar a Actividade Biológica de milhares de compostos em poucos minutos.
- Só os melhores candidatos são seleccionados para síntese e/ou ensaios biológicos.

Ferramentas Para as Aulas

Github

Todo o material das demonstrações será carregado no github do módulo:

<https://github.com/teixeirafilipe/LQUMDesignComputacionalFarmacos>

- PDF das aulas
- Notebooks do Google Colab.

Ferramentas Para as Aulas

Github

Todo o material das demonstrações será carregado no github do módulo:

<https://github.com/teixeirafilipe/LQUMDesignComputacionalFarmacos>

- PDF das aulas
- Notebooks do Google Colab.

Como usar os notebooks?

- 1 Ir para a pasta Notebooks
- 2 Seleccionar o notebook pretendido
- 3 Descarregar o notebook para o computador.
- 4 Entrar no Google Collab (<https://colab.research.google.com>).
- 5 Seleccionar Upload Notebook e carregar o notebook.



Universidade do Minho

Escola de Ciências

Ferramentas Para as Aulas

Github

Todo o material das demonstrações será carregado no github do módulo:

<https://github.com/teixeirafilipe/LQUMDesignComputacionalFarmacos>

- PDF das aulas
- Notebooks do Google Colab.

Como gravar o notebook após uso?

- 1 Numa célula de código inserir:
`get_snapshot()` e executar a célula. (opcional)
- 2 Guardar o ficheiro tbz com o arquivo da directória de trabalho. (opcional)
- 3 Ir a File -> Download -> Download .ipynb
- 4 Descarregar o notebook para o computador.



Universidade do Minho

Escola de Ciências

Demonstração.