

Designação do Projeto	«Tópicos inexplorados em aplicações de ligações de halogéneo»
Código do Projeto	«LISBOA-01-0145-FEDER-028455 PTDC/QUI-QFI/28455/2017»
Objetivo Principal	«Expandir as explicações das ligações de halogéneo com impacto no desenho racional de fármacos auxiliado por computador»
Região de Intervenção	Lisboa
Entidade Beneficiária	FCiências.ID – Associação para a Investigação e Desenvolvimento de Ciências
Data de Aprovação	«2018-04-16 »
Data de Início	«01-07-2019 »
Data de Conclusão	«30-06-2021»
Custo Total Elegível	«239 399,61€ »
Apoio Financeiro da União Europeia	FEDER - «FEDER»
Apoio Financeiro Público Nacional/ Regional	OE - «OE» Programa Operacional Regional de Lisboa

Objetivos

«O projeto visa expandir aplicações das ligações de halogéneo usando técnicas computacionais, focando-se em tópicos completamente inexplorados mas altamente relevantes no contexto do desenho racional de fármacos auxiliado por computador, nomeadamente,

- a) como é que os modelos que descrevem ligações de halogéneo se comportam em simulações de dinâmica molecular longas?
- b) Qual o desempenho dos diversos modelos em cálculos de energias de solvatação de ligandos halogenados e/ou de energias de ligação proteína ligando?
- c) Poderão as ligações de halogéneo ser usadas para modular a interação fármaco-membrana e a sua permeabilidade?
- d) Poderão as ligações de halogéneo assistidas pela carga e/ou as do tipo C-X...pi ser usadas no contexto de design de fármacos?
- e) poderão os conceitos acima descritos ser usados numa aplicação concreta, desenhando uma pequena biblioteca de potenciais inibidores de cinases?»



Atividades

- Estudo das vantagens e desvantagens dos modelos usados para descrever as ligações de halogéneo: simulações longas e amostragem, energias de solvatação e energias de ligação proteína-ligando;
- Estudo, usando simulações de dinâmica molecular e cálculos de mecânica quântica, das interações entre moléculas halogenadas e modelos de membranas celulares
- Desenho e síntese de uma pequena biblioteca de compostos que atuem como potenciais inibidores de cinases.

Resultados Esperados / Atingidos

«Este projeto visa expandir aplicações das ligações de halogéneo usando técnicas computacionais, focando-se em tópicos completamente inexplorados mas altamente relevantes no contexto do desenho racional de fármacos auxiliado por computador. Desta forma, espera-se que este projeto contribua para o potencial desenvolvimento de fármacos mais permeáveis (com possível impacto em doenças neurodegenerativas) e de inibidores de cinases mais potentes (com impacto na terapia do cancro). As Figures seguintes destacam os desenvolvimentos mais recentes do projeto.

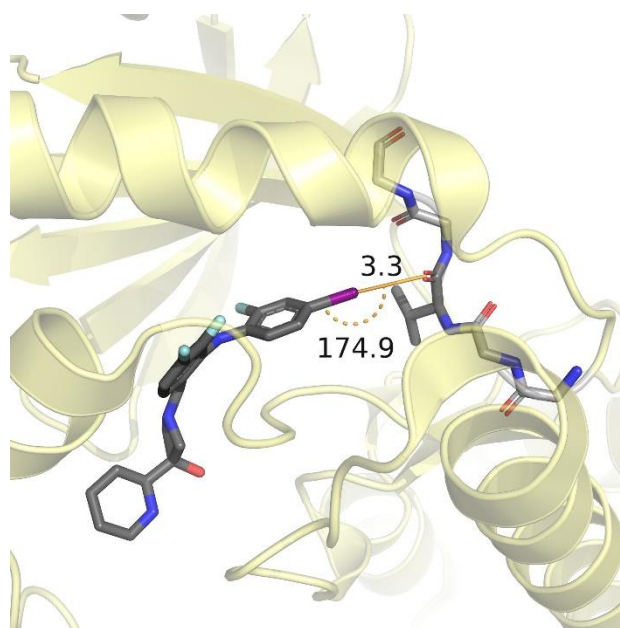


Fig. 1 - A interação de fármacos com alvos biológicos pode fazer-se *via* ligações de halogéneo [Paulo J. Costa, Rafael Nunes, Diogo Vila-Viçosa, Halogen bonding in halocarbon-protein complexes and computational tools for rational drug design, Expert Opinion on Drug Discovery, 2019, 14:8, 805-820]

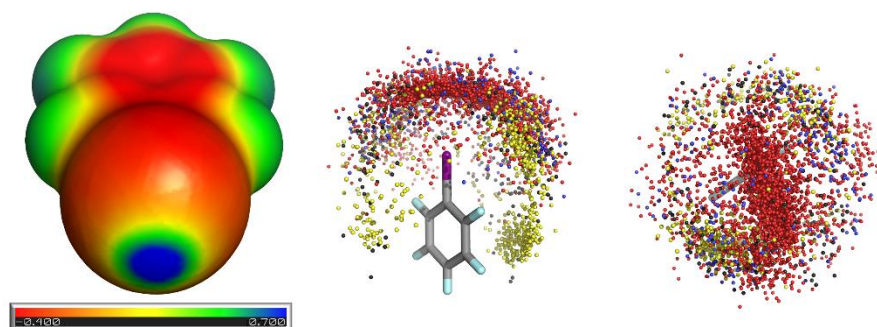


Fig. 2 – A adição de um ponto extra de carga permite a descrição de ligações de halogéneo em simulações de dinâmica molecular. Neste projeto estudou-se o comportamento desses modelos na amostragem de ligações de halogéneo [Rafael Nunes, Diogo Vila-Viçosa, Miguel Machuqueiro, Paulo J. Costa, Biomolecular Simulations of Halogen Bonds with a GROMOS Force Field, J. Chem. Theory Comput. 2018, 14, 5383–5392]

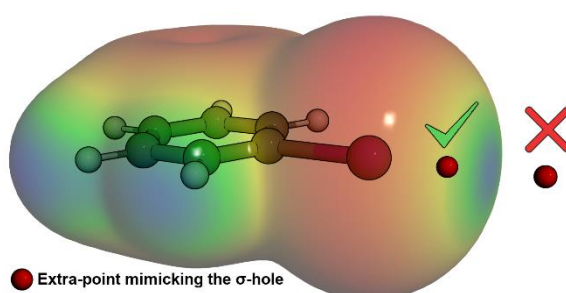


Fig. 3 – A adição de um ponto extra de carga permite a descrição das ligações de halogéneo. Contudo, a sua utilização é incompatível com os parâmetros da literatura (raios) para a obtenção de energias de solvatação de espécies halogenadas. Neste projeto foi possível obter raios otimizados para cálculos de energias de solvatação [Rafael Nunes, Diogo Vila-Viçosa, Paulo J. Costa, Tackling Halogenated Species with PBSA: Effect of Emulating the σ -Hole J. Chem. Theory Comput. 2019, 15, 4241–4251]