

Munir S. Skaf

O prêmio Nobel de Química de 2013 foi outorgado a três cientistas que desenvolveram métodos computacionais capazes de descrever com riqueza de detalhes os movimentos individuais dos átomos e das moléculas em um sistema contendo milhares e até milhões dessas partículas, bem como cada uma das etapas de uma reação química. Esses programas em computador têm ajudado cientistas do mundo todo a compreender melhor as reações químicas em sistemas químicos e biológicos, a desenvolver novos fármacos para o tratamento de inúmeras enfermidades e a desenhar novos materiais de grande interesse tecnológico.

► Prêmio Nobel, química computacional, modelagem molecular ◀

Recebido em 12/11/2013, aceito em 12/11/2013

O prêmio Nobel de Química deste ano foi outorgado a três cientistas não por uma descoberta nos termos a que estamos acostumados a imaginar na química, tal como, por exemplo, uma nova molécula com propriedades inusitadas ou um material que se mostrou importante em muitas aplicações ou ainda um novo processo químico de grande relevância. O Nobel de Química 2013 não está associado nem mesmo a um composto químico, uma técnica analítica ou uma reação real. O prêmio saiu para Martin Karplus, Michael Levitt e Arieh Warshel pelo desenvolvimento de um conjunto de métodos e programas computacionais que permite o estudo detalhado de reações químicas em sistemas macromoleculares, das interações entre átomos e moléculas e de como eles se movem em tais sistemas.

Em meados dos anos 1970, quando o uso de computadores estava apenas se difundindo em meio às atividades humanas, Karplus, Levitt e Warshel criaram programas de computador capazes de calcular com uma excelente precisão como os átomos e os elétrons se reorganizam nas moléculas ao longo do curso de uma reação química e calcular os movimentos destes – os constituintes fundamentais de toda matéria, viva e inanimada, indistintamente. Os programas computacionais

criados por esse trio de cientistas possibilitou investigar os mecanismos e as etapas de reações químicas em ambientes bastante complexos do ponto de vista molecular, como as proteínas e outros sistemas biomoleculares, e permitiu calcular o papel específico que cada átomo do sistema desempenha em diferentes estágios da reação. Empregando esses métodos de modelagem molecular no computador, os químicos podem hoje investigar aspectos extremamente importantes a respeito de seus compostos, frequentemente inacessíveis por técnicas experimentais apenas. Os químicos modernos de hoje se valem dos cálculos e das previsões teóricas obtidas por meio dos métodos de modelagem molecular, enaltecidos pelo comitê Nobel este ano, para interpretar seus resultados experimentais de uma forma nunca antes testemunhada na ciência. Criou-se, assim, um elo indissociável entre a química tradicional realizada nas bancadas do laboratório e química computacional.

No entanto, por que é tão importante para a ciência compreender a estrutura molecular da matéria, os movimentos das moléculas e a dinâmica da reorganização dos arranjos atômicos que ocorrem, por exemplo, durante uma reação química? A resposta a essa pergunta tem origem nas ideias de grandes físicos e químicos do final do século XIX e início dos anos 1900, particularmente Ludwig Boltzmann e Josiah Willard Gibbs, que estabeleceram os fundamentos conceituais por meio dos quais se pode determinar quaisquer propriedades da matéria macroscópica a partir de seus constituintes atômicos.

A seção "Atualidades em Química" procura apresentar assuntos que mostrem como a Química é uma ciência viva, seja com relação a novas descobertas, seja no que diz respeito à sempre necessária revisão de conceitos.

Um dos maiores cientistas do século XX, Richard Feynman (Nobel de Física 1965), sintetiza a questão de forma clara: a hipótese mais fundamental a respeito da natureza da matéria, como a conhecemos, é a de que todas as coisas são feitas de átomos. Se quisermos compreender o comportamento da matéria, incluindo os organismos vivos, precisamos conhecer como se organizam, como interagem e como se movem os átomos e as moléculas que a constitui. Ou seja, se quisermos conhecer a natureza das coisas e encontrar meios eficientes de controlar processos químicos e criar novos compostos e materiais para o benefício do ser humano, podemos apostar no conhecimento da organização e movimentação dos átomos como o caminho mais promissor.

Vamos prosseguir com um exemplo. Suponha que se esteja interessado em contribuir esforços para a busca de uma cura para a AIDS, responsável pela morte de quase dois milhões de pessoas anualmente em todo o mundo. Sabe-se que a AIDS é uma doença sexualmente transmitida causada pelo retrovírus HIV, que se multiplica no organismo humano, enfraquecendo profundamente nosso sistema imunológico, a ponto de torná-lo inoperante contra infecções por microrganismos, vírus e bactérias de forma geral. Uma possível maneira de curá-la seria inibir a multiplicação e proliferação do HIV no organismo infectado por meio da interrupção do ciclo de vida do vírus. Sabe-se que este possui uma enzima chamada transcriptase reversa do HIV, que desempenha um papel fundamental na sua replicação. Se o funcionamento das transcriptases reversas for afetado, o vírus não se reproduz eficientemente e, portanto, torna-se não infeccioso. A transcriptase reversa do HIV é, assim, um importante alvo para o desenvolvimento de medicamentos para o tratamento da AIDS. Poder-se-ia, então, tentar sintetizar no laboratório ou encontrar na natureza um composto cujas moléculas pudessem se ligar definitivamente à transcriptase do HIV e inibir a proliferação da doença. Às cegas, a busca por tal composto é extremamente difícil. A quantidade de moléculas à nossa disposição é enorme e as chances de que alguma delas, ao acaso, exiba atividade terapêutica específica como inibidora da transcriptase são ínfimas, tornando astronômicos os custos para averiguar a eficácia farmacêutica. É crucial estreitar o espectro de busca de forma racionalizada. Sem uma compreensão mais detalhada da estrutura molecular da transcriptase, isto é, de sua organização espacial e dos mecanismos das reações químicas intermediadas por essa enzima, é praticamente impossível desenhar um fármaco que se ligue a essa proteína eficientemente e bloqueie suas funções no ciclo de vida do HIV.

Felizmente, a estrutura tridimensional da molécula de transcriptase reversa do HIV, ou seja, a disposição espacial de seus 560 aminoácidos (aproximadamente 8000 átomos), foi determinada por cristalografia de raios-x e pode ser visualizada a partir de bancos de dados gratuitos disponíveis na internet. Têm-se agora informações altamente relevantes para o desenho de um novo fármaco inibidora da transcriptase reversa do HIV, mas sua busca ainda está longe de ser concluída. É preciso conhecer a distribuição dos elétrons nos átomos do sítio ativo da enzima e descobrir em que partes da proteína

o fármaco deve se ligar para inibir sua atividade. É preciso conhecer também como as diferentes partes da proteína se movem, pois os movimentos internos da estrutura da enzima afetam sobremaneira sua capacidade de se ligar a outras moléculas. Essas propriedades podem ser eficientemente determinadas por meio dos métodos computacionais desenvolvidos por Karplus, Levitt e Warshel e são extensivamente empregadas pela indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos fármacos, mais eficientes para o tratamento das várias doenças que nos afetam. Podemos traçar uma analogia ilustrativa: a estrutura cristalográfica fornece uma foto estática da organização atômica de uma molécula ou de um conjunto grande de moléculas, enquanto os programas de modelagem molecular criados por nossos nobelistas deste ano mimetizam os movimentos moleculares como em um filme.

Anteriormente aos trabalhos de Karplus, Levitt e Warshel, físicos e químicos haviam desenvolvido métodos computacionais capazes de descrever bastante adequadamente os movimentos das moléculas como um todo como, por exemplo, os movimentos vibracionais dos átomos que as compõem, bem como os movimentos de translação e rotação de moléculas relativamente grandes, empregando, para tal, as equações clássicas de movimento de Newton. O método, denominado dinâmica molecular, é relativamente simples de se entender. Imagine que se conheça a posição espacial de cada átomo da molécula. Vamos denominar essas posições pela letra R . Essas coordenadas espaciais são exatamente o que se obtém da cristalografia por raios-x, que mencionamos acima. Sabendo a posição espacial de cada átomo, é possível calcular as forças que os átomos exercem uns sobre os outros. Assim, pode-se computar a força resultante (F) sobre um dado átomo devido à influência dos demais em um dado instante (t) e determinar qual será a posição desse átomo em um instante posterior ($t + \Delta t$), usando as equações do movimento uniformemente acelerado aprendido no ensino médio:

$$R(t + \Delta t) = R(t) + v(t) \cdot \Delta t + \frac{1}{2} a \cdot \Delta t^2 ; v(t + \Delta t) = v(t) + a \cdot \Delta t,$$

onde $R(t)$ e $v(t)$ são a posição e a velocidade do átomo no instante t , respectivamente. Note que a aceleração e a força resultante estão relacionadas pela segunda lei de Newton $a = F/m$, sendo m a massa do átomo em movimento. Uma vez obtidas novas posições, estas são usadas para se atualizar as forças de interação entre os átomos e computar novas posições e velocidades atômicas e assim sucessivamente. Esse ciclo repetido muitas e muitas vezes no computador para todos os átomos do sistema gera um filme que retrata fielmente os movimentos moleculares. Nesse aspecto, as simulações moleculares assemelham-se a experimentos realizados em computador.

Essa abordagem, entretanto, não se aplica aos elétrons. A determinação da estrutura tridimensional das moléculas e de suas propriedades eletrônicas, isto é, a distribuição dos elétrons na molécula e suas energias, requer métodos bem mais complexos, difíceis de se explicar neste espaço. Tais métodos são baseados na mecânica quântica, a qual se faz

indispensável para a descrição adequada dos elétrons em moléculas, incluindo os processos reativos e mecanismos de reações químicas, em que os elétrons se deslocam das ligações a serem rompidas para aquelas em vias de formação. Ao longo dos últimos 40 anos, os cientistas também desenvolveram programas de computador para calcular o comportamento dos elétrons nas moléculas. Na prática, esses cálculos podem ser realizados com precisão apenas em moléculas relativamente pequenas (digamos, da ordem de uns 100 átomos) porque os métodos quânticos requerem muito tempo de computador ou computadores muito rápidos. Uma proteína inteira, por exemplo, contendo milhares de átomos e dezenas de milhares de elétrons, levaria anos para ser detalhadamente estudada por métodos da química quântica, mesmo usando um supercomputador. Vale notar que John Pople e Walter Kohn foram laureados com o Nobel de Química de 1998 pelo desenvolvimento de métodos computacionais em química quântica, os quais são hoje bastante populares entre físicos e químicos em suas pesquisas.

O grande legado de Karplus, Levitt e Warshel foi o de aliar os princípios da simulação computacional por dinâmica molecular para movimentar os átomos aos conceitos e métodos da química quântica para descrever os elétrons. Com essa abordagem híbrida, o trio foi capaz de tratar moléculas cada vez maiores e mais complexas porque, de acordo com a estratégia estabelecida por esses pesquisadores, a parte mais elaborada dos cálculos, a parte quântica, fica restrita à porção do sistema no qual tal descrição se faz imprescindível. Esses cientistas também ajudaram a popularizar o uso de computadores na química, na física e até na biologia na busca pela compreensão de sistemas moleculares complexos, seus movimentos, suas interações e os mecanismos de reação em que participam. A partir do trabalho de Karplus, Levitt e Warshel, vários desenvolvimentos se materializaram rapidamente nessa área do conhecimento. Sistemas moleculares cada vez maiores e mais elaborados vêm sendo estudados com esses métodos. Programas computacionais para modelagem molecular são continuamente aprimorados hoje para fins de estudos das ciências moleculares.

No Brasil, há várias equipes de cientistas distribuídas em diversas universidades e centros de pesquisa dedicados à aplicação desses métodos e também ao desenvolvimento de novas técnicas computacionais para simular o comportamento molecular de uma ampla variedade de sistemas. Brasileiros têm empregado simulações computacionais para estudar ligas metálicas, superfícies de materiais com propriedades inusitadas ou para desenhar novos materiais feitos apenas de carbono, conhecidos como materiais nanoestruturados de carbono. Estes incluem, por exemplo, músculos artificiais feitos de longas fibras de nanotubos de carbono e parafina. Métodos de simulação computacional têm sido utilizados por nossos pesquisadores para o estudo das curiosas propriedades termodinâmicas da água líquida. Cientistas brasileiros têm também empregado novos desenvolvimentos dos métodos híbridos de simulação molecular inicialmente propostos por Karplus, Levitt e Warshel para

estudar enzimas do HIV e do *Trypanosoma cruzi* na busca de inibidores para o tratamento dessas doenças, bem como uma classe de enzimas importantes para o desenvolvimento de fármacos denominadas fosfatases e também modelos de membranas celulares fosfolipídicas.

O laboratório no Instituto de Química da Unicamp vem empregando simulações computacionais para entender como funcionam determinadas enzimas, produzidas especialmente por fungos e bactérias, cuja principal atividade é acelerar a decomposição de matéria orgânica presente na biomassa proveniente de plantas. O interesse é desenvolver enzimas mais eficientes para a produção de biocombustíveis como o etanol, a partir do aproveitamento da biomassa composta pela palha e pelo bagaço da cana-de-açúcar. Tem-se também investigado uma proteína que desempenha papel fundamental no metabolismo de gorduras e no controle dos níveis de açúcar no sangue em humanos e outros mamíferos, conhecida pela sigla PPAR γ . Vários medicamentos para o controle do diabetes comercializados mundialmente atuam diretamente sobre essa proteína. Recentemente, descobriu-se que o PPAR γ sofre uma reação (fosforilação) em que um grupo fosfato proveniente de uma molécula de ATP (trifosfato de adenosina) é inserido em sua cadeia pela ação de uma enzima denominada Cdk5, com importantes implicações para o funcionamento da PPAR γ (Figura 1). Desenhar moléculas que possam controlar essa reação de fosforilação poderá trazer novas alternativas para o desenvolvimento de fármacos antidiabetes.

Esses são apenas alguns poucos exemplos das mais variadas aplicações que se pode fazer desses métodos de simulação computacional de sistemas moleculares. O uso de experimentos computacionais, como os que se tornaram possíveis a partir dos trabalhos de Karplus, Levitt e Warshel, por cientistas de praticamente qualquer parte do mundo com acesso a computadores, até mesmo pouco sofisticados como os que temos acesso na escola ou em casa, tem permitido uma compreensão cada vez mais profunda de como os processos químicos ocorrem. A beleza dos métodos desenvolvidos por esses pesquisadores reside no fato de que esses métodos são universais. Em princípio, eles podem ser aplicados a qualquer coisa, já que todas as coisas são feitas de átomos. Eles podem ser igualmente empregados para o estudo de qualquer sistema molecular na química, desde uma solução simples ou uma mistura de solventes, um material sólido ou um nanomaterial, polímeros, lipídeos e carboidratos diversos a biomoléculas mais complexas como proteínas e DNA e até mesmo os complexos proteicos responsáveis pela fotossíntese. Tais métodos são muito valiosos na busca de uma compreensão mais profunda da natureza e no desenvolvimento de remédios contra doenças como o câncer e a AIDS, a doença de Chagas, a hipertensão, o diabetes ou uma vacina para a dengue, dentre uma variedade de outras enfermidades. Hoje é possível simular em supercomputadores sistemas contendo milhões de átomos como pequenas organelas celulares (o ribossomo, por exemplo), bem como organismos inteiros como o vírus do HIV. Num futuro não muito distante, seremos capazes de simular organismos vivos mais complexos.

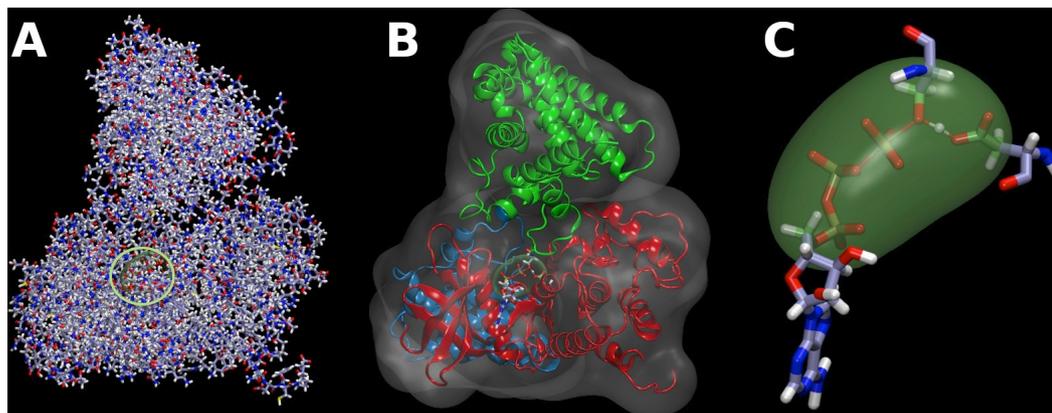


Figura 1: A figura mostra a proteína PPAR γ complexada com a enzima Cdk5 e uma proteína coadjuvante, conhecida pela sigla P25. No painel A, todos os 11.554 átomos que compõem essas três proteínas são mostrados. A região delimitada indica o sítio ativo da reação onde ocorre a inserção do grupo fosfato na PPAR γ pela ação da Cdk5. Ao redor dessas proteínas, são ainda incluídas nos cálculos cerca de 40.000 moléculas de água e 154 pares de íons Na⁺ e Cl⁻ para mimetizar o ambiente fisiológico. As moléculas de água e os íons não são mostradas para que as proteínas pudessem ser vistas com maior clareza aqui. O painel B é uma representação simplificada desse complexo proteico, em que o PPAR γ , a Cdk5 e a P25 são mostrados em verde, vermelho e azul, respectivamente. Note as hélices e fitas beta, características da estrutura secundária das proteínas. Os átomos não são mostrados individualmente nesse painel, exceto pela molécula de ATP na região do sítio ativo. O painel C, por sua vez, exibe os detalhes atômicos do sítio em que a reação ocorre. Essa é a região sobre a qual se aplica a parte quântica dos cálculos. Nessa parte dos cálculos, são tratados individualmente 26 átomos e 184 elétrons. Essa figura mostra uma etapa intermediária da reação. Note, na região destacada pela bolha verde, o rompimento e a formação de ligações químicas (Agradecimentos ao cientista Dr. Paulo César Telles de Souza pela confecção dessa figura).

246

Dados biográficos



Martin Karplus nasceu em Viena, Áustria, em 1930 e é naturalizado cidadão americano. Obteve seu doutorado em 1953 pelo

Instituto de Tecnologia da Califórnia nos Estados Unidos. É professor emérito do departamento de Química da Universidade de Harvard, em Cambridge, Estados Unidos. Sua equipe em Harvard é responsável por criar e manter um dos conjuntos de programas computacionais mais eficientes e completos para modelagem de sistemas moleculares de uso mundialmente difundido.



Michael Levitt nasceu em Pretoria, África do Sul, em 1947, e tem cidadania inglesa e israelense. Obteve seu doutorado em 1971

pela Universidade de Cambridge na Inglaterra e é atualmente professor da Universidade de Stanford nos Estados Unidos, onde emprega simulações computacionais para o estudo de moléculas para o combate ao câncer.



Arieh Warshel nasceu em Israel em 1940 e tem cidadania americana. Obteve o doutorado em 1969 pelo Instituto Weizmann de

Ciências em Rehovot, Israel. É professor da Universidade do Sul da Califórnia nos Estados Unidos, onde trabalha na modelagem computacional de reações enzimáticas.

Munir S. Skaf (skaf@iqm.unicamp.br), professor titular do Instituto de Química da UNICAMP, trabalha na área de simulação computacional de sistemas moleculares e dirige o Centro de Pesquisa em Ciência e Engenharia Computacional financiado pela FAPESP (www.unicamp.br/cces). Campinas, SP – BR.

Para saber mais

ALISSON, E. Músculo artificial é 85 vezes mais forte do que o humano. *Agência Fapesp*, 2012. Disponível em: <http://agencia.fapesp.br/16545>.

GERSTEIN, M.; LEVITT, M. Simulating water and the molecules of life. *Scientific American*, nov. 1998, 100-105.

JUNE, C.; LEVINE, B. Um bloqueio aos ataques do HIV. *Scientific American Brasil*. Disponível em: http://www2.uol.com.br/sciam/artigos/um_bloqueio_aos_ataques_do_hiv.html.

KARPLUS M.; McCAMMON, J. A. The dynamics of proteins. *Scientific American*, 254, 42-51 (1986).

NOBELPRIZE.org. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/

VÍDEOS E ANIMAÇÕES EM SUPERCOMPUTADOR:

<http://www.ks.uiuc.edu/Research/STMV/>

<http://www.ks.uiuc.edu/Research/HIV/>

http://www.vidrl.org.au/publications/supercomputer_simulations/polio/sc_polio_idx.htm <http://www.ks.uiuc.edu/Gallery/Movies/Virus/>

Abstract: *The Nobel Prize in Chemistry 2013.* The Nobel Prize in Chemistry 2013 was awarded to three scientists who have developed computational methods able to describe in great detail the movements of individual atoms and molecules in a system containing thousands and even millions of these particles, as well as each of the steps of a chemical reaction. These computer programs have helped scientists worldwide to better understand the chemical reactions in chemical and biological environments, to develop new drugs for the treatment of numerous diseases and designing new materials of technological interest.

Keywords: Nobel Prize, Computational Chemistry, Molecular Modeling