



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS  
CAMPUS DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU EM CIÊNCIAS  
MOLECULARES

Alisson Moraes e Silva

**ESTUDO CONFORMACIONAL DO RITONAVIR NO  
VÁCUO E EM MEIO AQUOSO USANDO DINÂMICA  
MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO**

ANÁPOLIS – GO

2016

ALISSON MORAES E SILVA

**ESTUDO CONFORMACIONAL DO RITONAVIR NO  
VÁCUO E EM MEIO AQUOSO USANDO DINÂMICA  
MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares da Universidade Estadual de Goiás, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Orientador: Prof. Dr. Solemar Silva Oliveira

ANÁPOLIS - GO

2016



## AUTORIZAÇÃO DE DIVULGAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Eu, Alisson Moraes e Silva, aluno do curso de mestrado, na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a UEG a disponibilizar gratuitamente através da biblioteca digital de teses e dissertações, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

Anexo: Termo de ciência e de autorização para disponibilizar as teses e dissertações eletrônicas na biblioteca.

**1. Identificação do material bibliográfico: Ficha Catalográfica**

2. Identificação da tese ou dissertação:

ESTUDO CONFORMACIONAL DO RITONAVIR NO VÁCUO E EM MEIO AQUOSO USANDO DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO

3. Informações de acesso ao documento no site [www.prp.ueg/pmcm](http://www.prp.ueg/pmcm), biblioteca da CCET,

Anápolis, 07 de Dezembro de 2016.

Assinatura:

Alisson Moraes e Silva


ESTUDO CONFORMACIONAL DO RITONAVIR NO VÁCUO E EM MEIO  
AQUOSO USANDO DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO

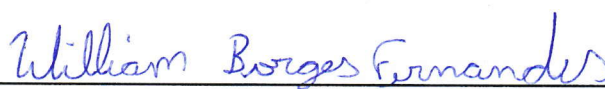
ALISSON MORAES E SILVA

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciências Moleculares do  
Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas Henrique Santillo, da  
Universidade Estadual de Goiás, apresentada como parte dos requisitos  
necessários para obtenção do título de Mestre em Ciências Moleculares.

Aprovada em 08/06/2016 por:

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Solemar Silva Oliveira (UEG)

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Ademir João Camargo (UEG)

  
\_\_\_\_\_  
Dr. William Borges Fernandes (Brainfarma/Neoquímica Indústria Farmacêutica)

ANÁPOLIS – GO  
JUNHO 2016

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus que inspirou e proveu estímulo necessário para a conclusão dessa jornada. Ao professor Dr. Solemar Silva Oliveira pelo compartilhamento de sabedoria, amizade e paciência dispensada às minhas dúvidas e questionamentos, pela atenção e dedicação a mim concedidas. Aos membros da banca examinadora. Aos colegas de classe pela espontaneidade na troca de informações numa rara demonstração de amizade. À todos que direta ou indiretamente estiveram comigo durante o tempo necessário para a conclusão desse trabalho.

À minha família que sempre apoiou minhas decisões e me deu carinho necessário quando precisei. Aos meus amigos e colegas de trabalho, pessoas em quem por muitas vezes me espelhei e procurei forças para continuar, mesmo com tantas barreiras pela frente.

À todos os docentes do programa de pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares e a todas as pessoas que conviveram comigo durante o período acadêmico, pois com cada uma delas aprendi um pouco, permitindo assim que eu me tornasse quem sou hoje.

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS .....	vii
LISTA DE TABELAS .....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	xii
RESUMO .....	xiii
ABSTRACT .....	xiv
CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS .....	15
1.1 INTRODUÇÃO .....	15
CAPÍTULO 2 – A DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO.....	21
2.1 QUÍMICA QUÂNTICA.....	21
2.2 DINÂMICA MOLECULAR.....	22
2.3 DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO .....	24
2.4 APROXIMAÇÃO DE BORN-OPPENHEIMER.....	25
2.5 TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE .....	28
2.6 SOBRE A FUNÇÃO LAGRANGEANA DE CAR-PARRINELLO ...	34
2.6.1 Energia Cinética Eletrônica.....	35
2.6.2 Energia Cinética Iônica .....	35
2.7 ONDAS PLANAS.....	36
2.8 PSEUDOPOTENCIAIS .....	38
CAPÍTULO 3 - PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS .....	40
3.1 OTIMIZAÇÃO DOS SISTEMAS.....	40
CAPÍTULO 4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
4.1 ANÁLISE DA GEOMETRIA DOS SISTEMAS .....	47
4.1.1 Resultados dos Comprimentos das Ligações .....	48
4.1.2 Ângulos Interatômicos .....	51
4.2 FUNÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO RADIAL DE PARES.....	55
4.2.1 FDRP para os Átomos O <sub>326</sub> , O <sub>327</sub> , O <sub>329</sub> e O <sub>330</sub> .....	57
4.2.2 FDRP para os Átomos N <sub>324</sub> e N <sub>325</sub> .....	61
4.2.3 FDRP para os Átomos H <sub>1</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>4</sub> e H <sub>38</sub> .....	63
4.3 TEMPO MÉDIO DE RESIDÊNCIA.....	67

4.3.1 TMR e Número de Coordenação para os Átomos O <sub>326</sub> , O <sub>327</sub> , O <sub>329</sub> e O <sub>330</sub> .....	69
4.3.2 TMR e Número de Coordenação para os Átomos N <sub>324</sub> e N <sub>325</sub> .....	79
4.3.3 TMR e Número de Coordenação para os Átomos H <sub>1</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>4</sub> e H <sub>38</sub> ...	83
5. CONCLUSÕES .....	89
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	91

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fórmula Estrutural ritonavir (Chemicalbook, 2015). .....	15
Figura 2 - Interações do ritonavir com o sítio ativo da protease do HIV. Em vermelho: interações com sítios específicos da protease. ....	16
Figura 3 - Ilustração das ideias de KS para dar viabilidade a DFT. ....	32
Figura 4 - Molécula de ritonavir isolada em caixa cúbica de 18 Angstroms. ....	41
Figura 5 - Molécula de ritonavir isolada em caixa cúbica de 20 Angstroms. ....	41
Figura 6 - Variações das energias cinéticas eletrônicas e iônicas do ritonavir no vácuo com a utilização do pacote CPMD. ....	44
Figura 7 - Oscilação da temperatura do ritonavir no vácuo em torno do valor médio (300K). ....	45
Figura 8 - Variações das energias cinéticas eletrônicas e iônicas do ritonavir solvatado com a utilização do pacote QE. ....	46
Figura 9 - Oscilação da temperatura do ritonavir solvatado em torno do valor médio (300K). ....	47
Figura 10 - Numeração dos átomos do ritonavir nos sistemas estudados. ....	48
Figura 11 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O <sub>326</sub> do ritonavir. Observa-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,24 a 2,63 Å com o máximo da distribuição em 1,85 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico. ....	58
Figura 12 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O <sub>327</sub> do ritonavir. Observa-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,27 a 2,56 Å com o máximo da distribuição em 1,74 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico. ....	59
Figura 13 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O <sub>329</sub> do ritonavir. Observa-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,39 a 2,54 Å com o máximo da distribuição em 1,85 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico. ....	60
Figura 14 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O <sub>330</sub> do ritonavir. Observa-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,28 a 2,55 Å com o máximo da distribuição em 1,75 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico. ....	61



Figura 15 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo N <sub>324</sub> do ritonavir. Observa-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,41 a 2,44 Å com o máximo da distribuição em 1,84 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico. ....	62
Figura 16 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo N <sub>325</sub> do ritonavir. Observa-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,34 a 2,66 Å com o máximo da distribuição em 1,85 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico. ....	63
Figura 17 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H <sub>1</sub> do ritonavir. Observa-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,22 a 2,53 Å com o máximo da distribuição em 1,75 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico. ....	64
Figura 18 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H <sub>3</sub> do ritonavir. Nota-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,29 a 2,45 Å com o máximo da distribuição em 2,05 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico. ....	65
Figura 19 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H <sub>4</sub> do ritonavir. Observa-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,52 a 2,95 Å com o máximo da distribuição em 2,05 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico. ....	66
Figura 20 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H <sub>38</sub> do ritonavir. Observa-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,71 a 3,26 Å com o máximo da distribuição em 2,45 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico. ....	67
Figura 21 - TMR entre O <sub>326</sub> (ritonavir) com todos os H (água) na primeira camada de solvatação. ....	70
Figura 22 - a) Distância de ligação entre o átomo O326 do ritonavir e o átomo H49 do solvente. b) Distância de ligação entre o átomo O326 do ritonavir e o átomo H53 do solvente. c) Distância de ligação entre o átomo O326 do ritonavir e o átomo H109 do solvente. Tracejados em vermelho representando o raio mínimo e raio máximo da primeira camada de solvatação do átomo O326.....	71
Figura 23 - TMR entre O <sub>327</sub> (ritonavir) com todos os H (água) na primeira camada de solvatação. ....	72

Figura 24 - TMR entre O <sub>329</sub> (ritonavir) com todos os H (água) na primeira camada de solvatação. ....	73
Figura 25 - Coordenação de ligação dos átomos O <sub>327</sub> e O <sub>329</sub> do ritonavir com uma molécula de água do sistema solvatado. ....	74
Figura 26 - Número de residência do átomo H <sub>65</sub> da água nos sítios O <sub>327</sub> e O <sub>329</sub> do ritonavir. ....	75
Figura 27 - Número de residência do átomo H <sub>65</sub> da água nos sítios O <sub>327</sub> e O <sub>329</sub> do ritonavir. ....	76
Figura 28 - TMR entre O <sub>330</sub> (ritonavir) com todos os H (água) na primeira camada de solvatação. ....	77
Figura 29 - a) Distância de ligação entre o átomo O330 do ritonavir e o átomo H222 do solvente. b) Distância de ligação entre o átomo O330 do ritonavir e o átomo H60 do solvente. c) Distância de ligação entre o átomo O330 do ritonavir e o átomo H75 do solvente. d) Distância de ligação entre o átomo O330 do ritonavir e o átomo H76 do solvente. e) Distância de ligação entre o átomo O330 do ritonavir e o átomo H55 do solvente. Tracejados em vermelho representando o raio mínimo e raio máximo da primeira camada de solvatação do átomo O330. ....	78
Figura 30 - TMR entre N <sub>324</sub> (ritonavir) com todos os H (água) na primeira camada de solvatação. ....	80
Figura 31 - a) Distância de ligação entre o átomo N324 do ritonavir e o átomo H95 do solvente. b) Distância de ligação entre o átomo N324 do ritonavir e o átomo H131 do solvente. c) Distância de ligação entre o átomo N324 do ritonavir e o átomo H174 do solvente. Tracejados em vermelho representando o raio mínimo e raio máximo da primeira camada de solvatação do átomo N324. ....	81
Figura 32 - TMR entre N <sub>325</sub> (ritonavir) com todos os H (água) na primeira camada de solvatação. ....	82
Figura 33 - a) Distância de ligação entre o átomo N325 do ritonavir e o átomo H51 do solvente. b) Distância de ligação entre o átomo N325 do ritonavir e o átomo H77 do solvente. c) Distância de ligação entre o átomo N325 do ritonavir e o átomo H78 do solvente. d) Distância de ligação entre o átomo N325 do ritonavir e o átomo H160 do solvente. Tracejados em vermelho representando o raio mínimo e raio máximo da primeira camada de solvatação do átomo N325. ....	83
Figura 34 - TMR entre H <sub>1</sub> (ritonavir) com todos os O (água) na primeira camada de solvatação. ....	84
Figura 35 - a) Distância de ligação entre o átomo O326 do ritonavir e o átomo H49 do solvente. b) Distância de ligação entre o átomo O326 do ritonavir e o	

átomo H53 do solvente. c) Distância de ligação entre o átomo O326 do ritonavir e o átomo H109 do solvente. Tracejados em vermelho representando o raio mínimo e raio máximo da primeira camada de solvatação do átomo H1.....	85
Figura 36 - TMR entre H <sub>3</sub> (ritonavir) com todos os O (água) na primeira camada de solvatação. ....	86
Figura 37 - TMR entre H <sub>4</sub> (ritonavir) com todos os O (água) na primeira camada de solvatação. ....	87
Figura 38 - TMR entre H <sub>38</sub> (ritonavir) com todos os O (água) na primeira camada de solvatação. ....	88
Figura 39 - a) Distância de ligação entre o átomo H38 do ritonavir e o átomo O338 do solvente. b) Distância de ligação entre o átomo H38 do ritonavir e o átomo O342 do solvente. Tracejados em vermelho representando o raio mínimo e raio máximo da primeira camada de solvatação do átomo H38.....	88

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sistemas estudados. ....	42
Tabela 2 - Parâmetros usados nas simulações. ....	43
Tabela 3 - Comprimentos de ligação da molécula de ritonavir (Å). ....	48
Tabela 4 - Ângulos interatômicos da molécula de ritonavir. ....	51
Tabela 5 - Tempo médio de residência, frequência de troca e número de coordenação para os sítios O <sub>326</sub> , O <sub>327</sub> , O <sub>329</sub> , O <sub>330</sub> , N <sub>324</sub> , N <sub>325</sub> , H <sub>1</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>4</sub> e H <sub>38</sub> da primeira camada de hidratação do ritonavir. ....	68
Tabela 6 - Valores de r <sub>min</sub> e r <sub>máx</sub> para os sítios O <sub>326</sub> , O <sub>327</sub> , O <sub>329</sub> , O <sub>330</sub> , N <sub>324</sub> , N <sub>325</sub> , H <sub>1</sub> , H <sub>3</sub> , H <sub>4</sub> e H <sub>38</sub> da primeira camada de solvatação do ritonavir. ....	69

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AIDS** – *Acquired Immunodeficiency Syndrome*
- ARV** – Antirretroviral
- CP** – Car-Parrinello
- DFT** – Teoria de Funcional da Densidade
- DM** – Dinâmica Molecular
- DMBO** – Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer
- DMCP** – Dinâmica Molecular de Car-Parinello
- DME** – Dinâmica Molecular de Ehrenfest
- ES** – Equação de Schrödinger
- ESIT** – Equação de Schrödinger Independente do Tempo
- FDA** – *Food and Drug Administration*
- FDRP** – Função de Distribuição Radial de Pares
- GGA** – *Generilized Gradient Approximation*
- HIV** – *Human Immunodeficiency Virus*
- KS** – Kohn-Sham
- LCP** – Lagrangeana de Car-Parrinello
- LDA** – *Local Density Approximation*
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- QE** – Quantum Espresso
- RMSD** – Raiz de Desvio do Quadrado Médio
- SCB** – Sistema de Classificação Biofarmacêutica
- TMR** – Tempo de Residência Médio

## RESUMO

O ritonavir é um anti-retroviral de via oral, usado juntamente com outros medicamentos para tratar o HIV/AIDS. Muitas vezes doses desse medicamento são usadas paralelamente a outros inibidores da protease e também há relatos do uso de sua combinação com outras drogas para o combate à hepatite C. Foram relatadas diferentes formas polimórficas do ritonavir dois anos após o início de sua comercialização, quando as cápsulas começaram a apresentar problemas de dissolução, conseqüentemente menor biodisponibilidade. Análises de raios-X evidenciaram a formação de um polimorfo menos solúvel. Fenômenos relacionados à solubilidade e biodisponibilidade de fármacos estão intimamente ligados à estrutura química dos mesmos e esta à interação das moléculas com solventes, portanto, o objetivo principal desse trabalho é avaliar os efeitos da solvatação aquosa sobre os parâmetros geométricos e eletrônicos do ritonavir utilizando como ferramenta a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello. Os elétrons do caroço foram tratados através dos pseudopotenciais *ultrasoft de Vanderbilt*, e os elétrons de valência foram representados pelo conjunto de funções de base de ondas planas. A energia de corte ( $E_{cut}$ ) adotada foi de 25 Ry e a energia de corte para a densidade de cargas ( $E_{cutrho}$ ) adotada foi de 200 Ry. Foram controladas as temperaturas dos sistemas estudados utilizando o termostato de *Nosé-Hoover* em 300 k. Os resultados da simulação mostram que a hidratação induz a formação de várias pontes de hidrogênio entre os grupos hidrofílicos do ritonavir e as moléculas de água, houve também protonação de dois nitrogênios presentes no fármaco. A separação adiabática se manteve constante durante toda a simulação, garantindo que não houve trocas de energia entre o sistema iônico e eletrônico.

**Palavras chave:** ritonavir, Dinâmica Molecular, Car-Parrinello, hidratação.

## ABSTRACT

Ritonavir is an oral antiretroviral, used together with other medicines to treat HIV / AIDS. Doses of this drug are used simultaneously with others protease inhibitors and there are also reports of the use of ritonavir with other drugs to prevent hepatitis C. They were reported different polymorphic forms of ritonavir two years after the beginning of the market, when the capsules started to show dissolution problems consequently to the lower bioavailability. X-ray analysis showed the formation of a less soluble polymorph. Phenomena related to solubility and bioavailability of drugs are closely linked to the chemical structure of the same and with the interaction of molecules with solvents, therefore, the main objective of this study is to evaluate the effects of aqueous solvation on the geometric and electronic parameters of ritonavir using as tool Molecular dynamics of Car-Parrinello. The cores of the electrons were treated through the pseudopotential ultrasoft Vanderbilt, and the valence electrons were represented by the set of plane waves basis functions. The power cut ( $E_{cut}$ ) was adopted 25 Ry and cutting power to the charge density ( $E_{cutrho}$ ) was adopted 200 Ry. The temperatures of the studied systems were controlled using *Nosé-Hoover* thermostat at 300 K. The simulation results show that hydration induces to formation of several hydrogen bridges between ritonavir hydrophilic groups and water molecules, there were also protonation of two nitrogens present in the drug. The adiabatic separation remained constant during the simulation, ensuring that there was no exchange of energy between the ionic and electronic system.

**Key words:** ritonavir, Molecular Dynamics, Car-Parrinello, hydration.

# CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

## 1.1 INTRODUÇÃO

O Ritonavir é um inibidor de Protease derivado do hidroximetileno é desenvolvido e comercializado com o nome comercial NORVIR® pelo laboratório Abbott (TAVARES, 1996; BUDAVARI, 1996; KOROLKOVAS, 2004).

Em combinação com análogos nucleosídicos ou em monoterapia, foi aprovado pelo FDA, do inglês *Food and Drug Administration*, para utilização e tratamento em pacientes infectados pelo HIV, do inglês *Human Immunodeficiency Virus*, em Março de 1996 (SETHI, 2002).

De acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB), que possui como referência a permeabilidade e a solubilidade dos fármacos, o ritonavir é classificado como pertencente à classe IV, pois é um fármaco de baixa solubilidade e baixa permeabilidade, sendo características de inibidores de protease (LINDENBERG et al., 2004).

O ritonavir, de fórmula molecular  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ , apresenta formulação estrutural conforme Figura 1.

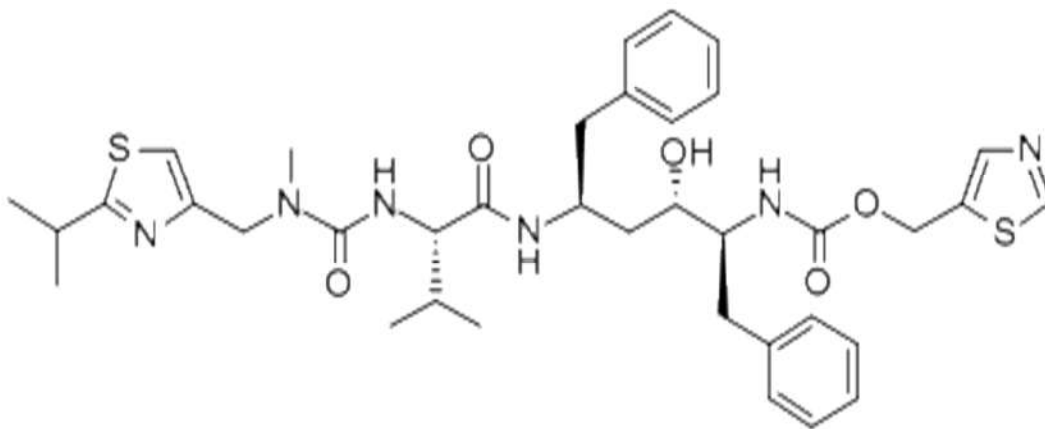


Figura 1 - Fórmula Estrutural ritonavir (Chemicalbook, 2015).



De acordo com o DrugBank (2015), o ritonavir, cujo nome IUPAC é 1,3-thiazol-5-ylmethylN-[(2S,3S,5S)-3-hydroxy-5-[(2S)-3-methyl-2-{{methyl}([2-(propan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]methyl)}carbamoil]amino}butanamido]-1,6-diphenylhexan-2-yl]carbamate possui peso molecular de 720.944 g.mol<sup>-1</sup>. Ele se apresenta como um pó branco ou quase branco, de sabor amargometálico. Livremente solúvel em metanol e etanol, solúvel em isopropanol, ligeiramente solúvel em acetona, muito pouco solúvel em acetonitrila e ligeiramente solúvel em água (ABBOTT, 2015).

O ritonavir apresenta valores de pKa entre 1,8 e 2,6, devido aos nitrogênios fracamente básicos dos anéis tiazólicos (LAW et al., 2001).

Esse medicamento encontra-se disponível nas formas farmacêuticas em cápsulas (100 mg) e em Solução Oral (80 mg/ml) e a administração medicamentosa é feita por via oral, com 600 mg duas vezes ao dia (6 cápsulas ou 7,5 ml a cada 12 horas) (KOROLKOVAS,2004).

A protease (ou proteinase) dos vírus HIV-1 e HIV-2 é essencial para a replicação viral. Quando a protease é inibida, a célula infectada continua a produzir partículas do HIV, porém estas partículas são morfologicamente imaturas e têm considerável redução na atividade da transcriptase reversa e de outras enzimas, inclusive a própria protease, não podendo infectar outras células. A protease do HIV é uma aspartil-protease, cujas subunidades peptídicas já foram identificadas (DIAS, 2006).

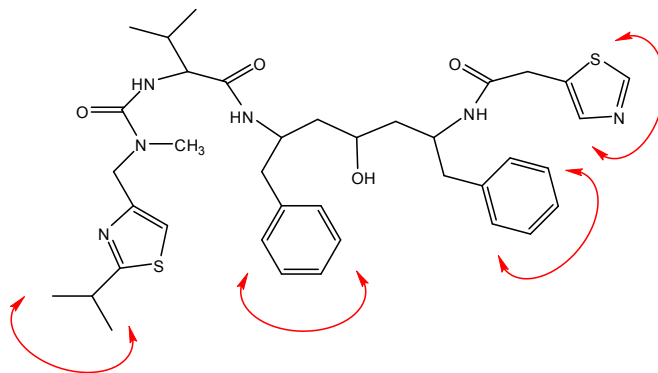


Figura 2 - Interações do ritonavir com o sítio ativo da protease do HIV. Em vermelho: interações com sítios específicos da protease.

Na presença do fármaco, as partículas virais tornam-se imaturas e não infecciosas. O acúmulo progressivo da mutação de resistência ao fármaco é perceptível nos pacientes que estão sob tratamento, através da replicação viral (DIAS, 2006).

O ritonavir possui afinidade seletiva pela protease do vírus da AIDS, do inglês *Acquired Immunodeficiency Syndrome*, e pouca atividade inibitória diante da aspartil-protease humana. A utilização do fármaco em conjunto com outros anti-retrovirais da mesma classe possui a finalidade de reduzir sua metabolização, diminuindo a dose necessária a cada tomada ou aumentando o intervalo entre as tomadas (ABBOTT, 2015).

A absorção por via oral do ritonavir só é afetada pela dieta do paciente e ainda é dependente da formulação do fármaco. Se ingerido juntamente com alimentos apresenta biodisponibilidade próxima de 100% (TAVARES, 1996). A biodisponibilidade do ritonavir varia entre 66% e 75% e seu tempo de meia-vida é de 3 a 5 horas. O fármaco apresenta alta ligação às proteínas plasmáticas (98-99%) ligando-se principalmente à albumina sérica e à glicoproteína- $\alpha$ 1 ácida (ABBOTT, 2015).

Sendo metabolizado primeiramente no fígado por isoformas do citocromo P450, em especial a CYP3A4, e em menor grau a CYP2D6, a eliminação do corpo do fármaco e seus metabólitos se dá pela urina (cerca de 11%, maior parte de metabólitos) e fezes (86% na forma inalterada e metabólitos). O principal metabólito de oxidação é o isopropiltiazol (M-2) e apresenta atividade antiviral similar ao fármaco de origem, porém se diferencia quanto às concentrações plasmáticas, já que são baixas (ABBOTT, 2015; SETHI, 2002). O fármaco também pode ser utilizado como uma espécie de potencializador farmacocinético, com a finalidade de aumentar as concentrações plasmáticas de outros inibidores de protease do HIV e esta utilização tornou-se prática comum. Nesta perspectiva, existem muitos estudos clínicos dessas associações em andamento. Em associações com fármacos com biodisponibilidade oral

limitada, como o saquinavir e o lopinavir, o ritonavir aumenta acentuadamente os níveis plasmáticos destes fármacos e intensifica o efeito anti-retroviral. (RAFFANTI e HAAS, 2001).

No início do tratamento o fármaco é pouco tolerado e provoca elevação de triglicerídeos séricos em mais de 20% dos pacientes (TAVARES, 1996).

Para reduzir esta intolerância observada nas primeiras semanas de terapia, o fármaco deve ser ingerido juntamente com as refeições, e quando é prescrito nas doses máximas aprovadas para adultos e adolescentes, deve-se iniciar o uso do fármaco em dose de 300 mg a cada 12 horas, devendo a dose ser gradativamente aumentada para 600 mg a cada 12 horas no 14º dia de terapia. (RAFFANTI e HAAS, 2001).

Febre, cefaléia, astenia, tontura, parestesia perioral ou periférica, náuseas, dor abdominal, diarreia, exantema são exemplos de efeitos colaterais apresentados. Quando utilizado com terfenadina, astemizol, amiodarona e quinidina pode causar o risco de arritmia cardíaca e depressão do sistema nervoso central quando utilizado com alprazolam, diazepam, flurazepam, midazolam, clorazepam, estazolam, zolpiden, clorazepato e clozapina. Aumenta a toxicidade com meperidina, piroxicam, propoxifeno e propafenona (ABBOTT, 2015).

Um dos problemas mais conhecidos relacionado ao polimorfismo na indústria farmacêutica ocorreu com o ritonavir. Comercializado a partir de 1996 pelo laboratório Abbott, em formulações contendo uma solução hidroalcoólica de ritonavir o produto começou a apresentar falhas nos testes de dissolução dois anos após o início de sua comercialização, comprometendo a biodisponibilidade oral do fármaco. Até então, apenas uma forma cristalina havia sido identificada durante todo o desenvolvimento do composto e processo de formulação, sendo produzidos 240 lotes de cápsulas de Norvir® sem quaisquer problemas de estabilidade (AMORIM, 2012).

Quando os componentes das capsulas foram submetidos à análise por difração de raios X, ficou evidente a formação de uma nova forma cristalina, mais estável e muito menos solúvel que a forma cristalina inicialmente constatada (BAUER et al, 2001). Uma pesquisa posterior encontrou cinco formas polimórficas, incluindo as duas anteriormente conhecidas (MORISSETTE et al., 2003).

Novos estudos preliminares farmacocinéticos e de relação estrutura-atividade foram realizados para testar uma nova série de inibidores estruturalmente relacionados ao ritonavir apresentando diferentes substituintes. Estes substituintes mostraram maior potência antiviral intrínseca, porém não apresentaram biodisponibilidade oral e concentração plasmática satisfatórias, fornecendo, entretanto, potencial para futura exploração de pró-fármacos estratégicos (CHEN et al., 2003).

O ritonavir é indicado no tratamento de pacientes adultos infectados pelo vírus da AIDS, uma doença desconhecida até 1981, quando sua evolução, trouxe ao mundo um novo pensamento e temor, ela tornou-se uma doença de caráter político e social, mobilizando, além dos profissionais da saúde, a comunidade em geral e mostrando a extensão que uma doença pode tomar no “espaço público” (HABERMAS, 1986).

No intuito de combate e erradicar a doença, vários medicamentos e formas de tratamento foram apresentados e testados. Estima-se que, em 2013, cerca de 734 mil pessoas viviam com HIV e AIDS no Brasil, das quais mais de 589 mil tiveram os casos devidamente diagnosticados. Desta parcela, 335 mil pessoas receberam a terapia anti-retroviral, sendo que 293 mil (82,5 %) apresentaram carga viral indetectável ou seja, menos de mil cópias / ml, segundo padrões da OMS (UNAIDS, 2015).

O ritonavir apresenta aspectos positivos em relação ao combate à doença, pois seu mecanismo de ação inibe as ações da enzima protease – responsável

pela clivagem de poliproteínas estruturais e funcionais – atuando na última etapa do ciclo HIV (ROSSI, 2006).

Atualmente o Brasil produz o ritonavir em solução oral e comprimidos, comercializado pelo laboratório Abbot, com o nome comercial de Norvir, e sabendo de seu largo uso mundial no tratamento de pacientes diagnosticados com AIDS, torna-se importante o conhecimento de diversas propriedades ligadas ao fármaco.

## **CAPÍTULO 2 – A DINÂMICA MOLECULAR DE CARPARRINELLO**

### **2.1 QUÍMICA QUÂNTICA**

Química quântica e molecular é a aplicação de princípios e equações da mecânica quântica ao estudo de moléculas a fim de compreender a matéria em seu nível mais fundamental (OLIVEIRA, 2009), para tal deve-se utilizar modelos e métodos da mecânica quântica. Há dois aspectos importantes da mecânica quântica que devem ser considerados. O primeiro é o conceito de dualidade onda-partícula; ou seja, a noção de que temos de pensar em objetos muito pequenos (como elétrons) como tendo características de partículas e de ondas (GRIBBIN, 1984). Em segundo lugar, os modelos da mecânica quântica devem prever corretamente a energia de átomos e moléculas, mesmo que estes apresentam quantidades ínfimas de energia (WHITAKER, 1996). As teorias da química quântica nos permite explicar a estrutura da tabela periódica, e os cálculos de química quântica nos permitem prever com precisão as estruturas das moléculas e o comportamento espectroscópico de átomos e moléculas.

O principal objetivo da química quântica é prever propriedades de sistemas atômicos e moleculares a partir da resolução da Equação de Schrödinger (ES) (VASCONCELOS, 2014). Tal equação pode ser resolvida analiticamente apenas para sistemas simples, como o átomo de hidrogênio, a partícula na caixa, o oscilador harmônico e para o rotor rígido. Assim, sua utilização para sistemas mais complexos necessita de métodos aproximativos (CUSTÓDIO et al., 2012).

## 2.2 DINÂMICA MOLECULAR

Simulações de computador são largamente utilizadas para compreender as propriedades de conjuntos de moléculas em termos da sua estrutura e interações microscópicas entre elas. Isto serve como um complemento aos experimentos convencionais, permitindo aprender-se algo novo, algo que não pode ser encontrado de outras maneiras. Uma das principais técnicas de simulação computacional é a dinâmica molecular (DM). A DM é capaz de prever diversas propriedades dinâmicas do sistema como: difusão, o dobramento de cadeias moleculares (como acontece no enovelamento de proteínas), a distribuição de moléculas de solvente ao redor de um soluto, propriedades eletrônicas do sistema, dinâmica e termodinâmica do sistema, dentre outras.

As simulações de computador funcionam como uma ponte entre o mundo microscópico e a escala no mundo macroscópico: elas fornecem informações sobre as interações entre as moléculas e obtém 'exata' predições de propriedades em escala maior. As previsões são 'exatas' no sentido de que elas podem ser tão precisas quanto se deseja, sujeito às limitações impostas por orçamento e equipamentos. (ALLEN, 2004).

A DM é uma ciência que estuda o comportamento de um sistema de partículas em função do tempo usando simulação computacional para este fim. Pode ser usada no estudo de problemas em que os cálculos estáticos de energia são insuficientes para descrever as propriedades do sistema. Pode-se citar, como exemplo, o estudo da distribuição de moléculas de solvente em torno do soluto e as propriedades termodinâmicas usando as trajetórias obtidas com a DM (AGUIAR, 2009; LEACH, 1998).

A trajetória dos movimentos moleculares ocorre pela integração das equações de movimento que descrevem o sistema, ocasionando a produção de

condições de contorno pertinentes para a descrição da geometria ou simetria do sistema em estudo (VASCONCELOS, 2014).

Desde 1957, ano em que Alder e Wainwright fizeram as primeiras simulações de dinâmica molecular através de um modelo de esferas rígidas com choques elásticos para representar as interações atômicas, a aplicação dessa ciência vem avançando exponencialmente, sendo utilizada hoje para planejamento racional de fármacos, estudos de solubilidade e de propriedades físicas de moléculas, dentre outros. As bases da dinâmica molecular englobam vários dos importantes resultados produzidos por grandes nomes da Física, como: Hamilton, Euler, Newton e Lagrange (SABINO, et. al.).

Para descrever completamente as características eletrônicas de um sistema, e ainda a descrição das posições nucleares dos átomos desse mesmo sistema, desenvolveu-se uma técnica que conecta o cálculo da estrutura eletrônica e a descrição das propriedades físicas. Essa técnica é conhecida como Dinâmica Molecular *ab initio* e é completamente teórica. Utiliza apenas modelos teóricos e tem como ideia fundamental obter as forças internucleares do sistema a partir do cálculo da estrutura eletrônica (SANTIN, 2014).

Dentre os métodos de dinâmica molecular *ab initio* mais conhecidos pode-se citar: Dinâmica Molecular de Ehrenfest (DME), Dinâmica Molecular de Born-Oppenheimer (DMBO) e a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello (DMCP).

A DME se baseia na resolução das equações de Newton para os núcleos simultaneamente com a resolução da equação de Schrödinger para os elétrons, tratando o núcleo como uma partícula clássica, e derivando a função de onda de Schrödinger para determinar a dinâmica newtoniana (CATÃO, 2015). Esse método, no entanto, demanda alto tempo computacional, uma vez que é necessário que se estabeleça um passo de integração de tempo bem pequeno



porque este deve estar na escala de tempo do movimento eletrônico, o que gera um maior custo computacional.

A DMBO também visa a resolução das equações de Newton para os núcleos simultaneamente com a resolução da equação de Schrödinger para os elétrons, porém introduzindo o cálculo da estrutura eletrônica de forma que o mínimo de energia deve ser alcançado em cada passo da dinâmica, aumentando o custo computacional. Por outro lado, o passo de tempo da integração das equações de movimento estabelecido pode ser relativamente grande, pois está relacionado à escala de tempo dada pelo movimento nuclear, que é muito mais lento que o movimento eletrônico, reduzindo assim o tempo de cálculo (SANTIN, 2014).

Já a DMCP atua da mesma forma que as demais metodologias, porém conseguindo unir as vantagens dos dois métodos, levando a função de onda ao mínimo de energia uma única vez no início da simulação e estabelecendo um passo de integração relativamente grande, por ser da ordem de grandeza do movimento nuclear, que é muito mais lento que o movimento eletrônico, reduzindo assim o tempo computacional requerido (SANTIN, 2014).

### **2.3 DINÂMICA MOLECULAR DE CAR-PARRINELLO**

Em 1985 Roberto Car e Michele Parrinello propuseram um novo método de simulação que visava contornar os problemas apresentados por metodologias anteriores, unindo a DM como se conhecia até então à DFT, do inglês *Density Functional Theory*, assim surgiu um método *ab initio* com custo computacional inferior. Portanto Car e Parrinello criaram um método que utiliza a dinâmica clássica para tratar os núcleos e a aproximação de Born-Oppenheimer para separar as coordenadas nucleares e eletrônicas e, simultaneamente, realiza cálculos de estrutura eletrônica do estado fundamental, fornecendo propriedades

eletrônicas, de vários tipos de sistemas, que podem ser grandes e/ou desordenados (CAR e PARRINELLO, 1985).

Para que os cálculos de DM gerem as posições atômicas corretas e informações sobre a estrutura eletrônica de um determinado sistema é necessário que qualquer que seja o movimento do núcleo, os elétrons devem permanecer na superfície de Born-Oppenheimer do estado fundamental e realizar somente pequenas oscilações em torno do estado fundamental, (HANDY et al., 1986). A conexão deste tratamento é feita através da formulação da Lagrangeana estendida de Car-Parrinello (LCP). A LCP condiciona o cálculo da estrutura eletrônica autoconsistentemente fazendo com que as funções de onda eletrônicas acompanhem o movimento iônico adiabaticamente (CARVALHO, 2013).

Para um melhor entendimento da dinâmica molecular de Car-Parrinello adentraremos em algumas aproximações que forneceram embasamento teórico para a formulação da metodologia criada por Car e Parrinello.

## 2.4 APROXIMAÇÃO DE BORN-OPPENHEIMER

A Equação (1) ilustra a Equação de Schrödinger Independente do Tempo (ESIT), recomendada para sistemas cuja energia potencial não apresente dependência explícita com o tempo:

$$\hat{H}\psi(r) = \left[ \sum_i^N \left( \frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \right] \psi(r) = E\psi(r) \quad (1)$$

Sendo  $\hat{H}$  o operador hamiltoniano do sistema,  $r$  as coordenadas espaciais da partícula de interesse,  $Z_A$  as cargas dos núcleos nas coordenadas  $R_A$ ,  $\nabla^2$  é o operador Laplaciano representado em coordenadas cartesianas pela Equação:

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \quad (2)$$

O hamiltoniano do sistema é definido como a soma dos operadores de energias cinética e potencial.

$$(\hat{T} + \hat{V})\psi(r) = E\psi(r) \quad (3)$$

Onde  $\hat{T}$  e  $\hat{V}$  representam os operadores da energia cinética e potencial dos núcleos e elétrons.

O Hamiltoniano para um conjunto de  $N$  núcleos e  $n$  elétrons e em unidades atômicas é dado por:

$$\hat{H} = \sum_i^N \left( \frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) + \sum_{A=1}^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (4)$$

Os termos do hamiltoniano da Equação (4) são, respectivamente, operador de energia cinética dos elétrons, operador de energia cinética dos núcleos, termo de repulsão elétron-elétron, termo de interação núcleo-elétron e termo de repulsão núcleo-núcleo (BORGES, 2011).

O termo de repulsão elétron-elétron apresentado na Equação 4 dificulta a resolução da equação de Schrödinger para sistemas de muitas partículas, portanto aproximações se fazem necessárias.

É sabido que a Equação (1) só pode ser resolvida pelo método de separação de variáveis e para sistemas monoelétrônicos, no caso de sistemas multieletrônicos não existe solução analítica. A aproximação de Born-Oppenheimer divide e separa o hamiltoniano do sistema em movimento nuclear e movimento eletrônico. Neste caso, uma vez que os núcleos são muito maiores que os elétrons, devem, portanto, ter velocidades muito menores, assim, podemos supor que os núcleos são estacionários e que os elétrons se adaptam quase que instantaneamente a qualquer alteração na posição nuclear.

Considerando a aproximação de Born–Oppenheimer o termo do hamiltoniano que se refere à energia cinética entre os núcleos pode ser desprezado e o termo que se refere à repulsão núcleo–núcleo se torna constante (CAMARGO, 2001). Pode-se então simplificar o hamiltoniano multieletrônico dado pela Equação (4) no hamiltoniano eletrônico dado pela Equação (5):

$$\hat{H}_{ele} = \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (5)$$

Onde os índices  $i$  e  $j$  referem-se aos elétrons e o índice  $A$  refere-se ao núcleo.

Sendo que a energia total do sistema é dada por:

$$\varepsilon_{total} = \varepsilon_{ele} + \sum_{A=1}^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (6)$$

Ainda que a aproximação de Born–Oppenheimer tenha simplificado o Hamiltoniano, o termo de repulsão elétron-elétron continua não permitindo a

solução analítica da Equação (1) para sistemas multieletrônicos. Para solução deste problema é preciso recorrer a outras aproximações, como por exemplo: aproximação de Hartree-Fock e a Teoria do Funcional da Densidade que são duas vertentes de cálculos que levam a bons resultados, porém baseados em teorias diferentes (LIMA, 2009).

## 2.5 TEORIA DO FUNCIONAL DE DENSIDADE

Em DFT a densidade de elétrons é usada como a propriedade fundamental ao contrário da teoria Hartree-Fock, que lida diretamente com a função de onda de muitos corpos. Utilizando a densidade de elétrons acelera-se o cálculo significativamente, considerando que a função de onda de  $N$  elétrons é uma função de  $3N$  variáveis (as coordenadas de todos os elétrons no sistema) e a densidade eletrônica  $\rho$ , independe do número de elétrons envolvidos e depende apenas das coordenadas  $x, y, z$ . Já existiam ideias para um funcional de energia (método de Thomas-Fermi), porém foram Hohenberg e Kohn quem mostraram que a energia do estado fundamental pode ser calculada unicamente pela densidade eletrônica. O teorema Hohenberg-Kohn afirma que a densidade de qualquer sistema determina todas as propriedades do estado fundamental do sistema. Neste caso, a energia total do estado fundamental de um sistema de muitos elétrons é uma funcional da densidade. Então, se nós sabemos a densidade de elétrons, sabemos qual a energia total do nosso sistema e esta energia está em um mínimo se a densidade eletrônica corresponde à densidade do estado fundamental (SANTIN, 2014).

Thomas e Fermi foram pioneiros em proporem uma forma de se calcular a energia, sem utilizar a função de onda, mas sim utilizando a função densidade do sistema. Inicialmente a tese foi bastante notória uma vez que os cálculos

agora podem ser bastante simplificados. Eles sugeriram um funcional dependente apenas da densidade, conforme Equação (7):

$$E_{TF}[\rho] = C_F \int \rho^{5/3}(r) dr - Z \int \frac{\rho(r)}{|r|} dr + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1-r_2|} dr_1 dr_2 \quad (7)$$

$C_F$  foi uma constante escolhida de modo que a energia cinética de cada elétron seja:

$$t = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} n^{2/3} \quad (8)$$

Um valor calculado analiticamente para um gás de elétrons livres usando o princípio de exclusão de Pauli, obtendo-se:

$$C_F = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \quad (9)$$

O primeiro termo da Equação (7) é a energia cinética do sistema, o segundo a interação clássica elétron-núcleo e o terceiro termo a energia clássica elétron-elétron. Porém Thomas e Fermi não apresentaram um motivo plausível para a utilização da função densidade como variável, pois suas ideias partiram de um sistema imaginário perfeito e não interagente, gás de elétrons, que por consequência desconsiderava as interações elétron-elétron fazendo com que essa técnica viesse a produzir resultados ruins no tratamento de sistemas moleculares.

Assim, anos mais tarde, em 1964, os teoremas de Hohenberg e Kohn explicaram convincentemente que a densidade poderia realmente ser tomada

como variável fundamental. Em seu primeiro teorema eles provaram que não se podem ter dois potenciais externos diferentes, potencial devido aos núcleos atômicos, para uma mesma densidade  $\rho(r)$  que especifica o estado fundamental de um sistema eletrônico (ALMEIDA, 2005). E o potencial externo, potencial devido aos núcleos atômicos e o número de elétrons (N), são determinados pela densidade  $\rho(r)$ . Por conseguinte, o potencial externo e o número de elétrons (N) determinam o hamiltoniano daí, implicitamente, todas as propriedades deriváveis do  $\hat{H}$ .

Portanto a energia do estado fundamental pode ser escrita como um funcional da densidade:

$$E = E[\rho(r)] \quad (10)$$

No segundo teorema, Hohenberg e Kohn utilizaram o teorema variacional para o funcional da energia, que é similar ao princípio variacional para a função de onda, para encontrar a densidade que dá origem a energia do estado fundamental. Define-se o potencial externo, o hamiltoniano, a função de onda e a energia fazendo uso de uma densidade tentativa  $\rho_t(r)$ , tal que:

$$\rho(r) \geq 0 \text{ e } \int \rho_t(r) dr = N \quad (11)$$

A melhor densidade utilizada nesse sistema é a que obtêm uma energia igual ou ligeiramente maior que a energia do estado fundamental.

$$E_o[\rho] \leq E_t[\rho] \quad (12)$$

A densidade verdadeira é aquela que minimiza o funcional da energia:

$$E_t[\rho] = \underbrace{V_{eN}[\rho]}_{\int \rho(t)v(r)dr} + T[\rho] + V_{ee}[\rho] = \int \rho(t)v(r)dr + F_{HK} \quad (13)$$

Na equação acima, a energia cinética  $T[\rho]$  e os efeitos de interação elétron-elétron  $V_{ee}[\rho]$  são conhecidos como Funcional de Hohenberg e Kohn  $F_{HK}$ , tal funcional foi definido independentemente do potencial externo  $v(r)$ , portanto ele é universal, isto é, uma vez conhecida a sua expressão matemática, podemos aplicá-lo a qualquer sistema. O primeiro termo desta equação representa a energia devido ao potencial externo gerado pelos núcleos (CAMARGO, 2001).

A minimização da energia sujeita a restrição da N-representabilidade deve satisfazer o princípio estacionário para a densidade  $\delta E_t[\rho] = 0$  e é feita definindo um funcional  $G[\rho]$  e fazendo o uso do multiplicador de Lagrange  $\mu$  que é interpretado como sendo o potencial químico do sistema, ou seja, a tendência que os elétrons têm de escaparem de um sistema em equilíbrio (PARR e YANG, 1989).

$$G[\rho] = E_t[\rho] - \mu \left( \int \rho(r)dr - N \right) \quad (14)$$

de modo que a variação do funcional em relação à densidade  $\rho$  é:

$$\mu = v(r) + \frac{\delta F_{HK}[\rho]}{\delta \rho} \quad (15)$$

Kohn e Sham apresentaram um esquema para obter a energia total do sistema no estado fundamental a partir da densidade. Eles consideraram um



sistema de partículas não interagentes, isto é, um sistema em que não exista interação do tipo elétron-elétron, descrito por um hamiltoniano  $\hat{H}_{ni}$ .

$$\hat{H}_{ni}\psi_i = \left[ \sum_i^n \left( \frac{1}{2} \nabla_i^2 \right) + \sum_i^N v_{ni} \right] \psi_i = \varepsilon \psi_i \quad (16)$$

Como se trata de um sistema não interagente o termo de repulsão elétron-elétron não existe. Assim Kohn e Sham fizeram uma suposição de que este sistema não interagente produziria um potencial externo, que em alguma conformação específica, produziria uma densidade eletrônica fictícia que seria exatamente igual à densidade eletrônica do sistema real, isto é:

$$\exists v_{ni} \rightarrow \hat{H}_{ni} \rightarrow \psi_{ni} \rightarrow \rho_{ni} \xrightarrow{KS} \rho_{real}(r) \xrightarrow{HK} \left( \begin{matrix} N \\ v_{real}(r) \end{matrix} \right) \rightarrow \hat{H}_{real} \rightarrow \psi_{real}$$

Figura 3 - Ilustração das ideias de KS para dar viabilidade a DFT.

Eles reescreveram o funcional  $F_{HK}(\rho)$ , de modo que a componente da energia cinética para a interação eletrônica  $T[\rho]$  é decomposta, sendo uma parte representando a energia cinética das partículas não interagentes  $T_s[\rho]$ , e  $J[\rho]$  representando a interação clássica de Coulomb, dando origem a um funcional com outra aparência:

$$\begin{aligned} \hat{F}_{HK}[\rho] &= T[\rho] + V_{ee}[\rho] \\ \hat{F}_{HK}[\rho] &= T_s[\rho] + J[\rho] + T[\rho] \quad T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad J[\rho] \\ \hat{F}_{HK}[\rho] &= T_s[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] \end{aligned} \quad (17)$$

Com:

$$E_{xc}[\rho] = T[\rho] \quad T_s[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad J[\rho]$$

O termo de troca e correlação  $E_{xc}[\rho]$  exposto acima contém a diferença entre a energia cinética não interagente (presumivelmente pequena) e a energia, além de conter também a parte não clássica de Vee $[\rho]$ .

Agora, esse funcional se transforma em:

$$\mu = v(r) + \frac{\delta F_{HK}}{\delta \rho(r)} = v(r) + \frac{\delta T_{ni}}{\delta \rho(r)} + \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(r)} + \frac{\delta E_{ex}}{\delta \rho(r)} \quad (18)$$

O potencial efetivo  $v_{eff}$  Equação (20) foi definido. Kohn e Sham igualaram o potencial  $v_{ni}$  da Equação (19) com o potencial efetivo  $v_{eff}(r)$  da Equação (20), obtendo assim as famosas equações monoelétrônicas de Kohn e Sham, abaixo expressas que devem ser resolvidas autoconsistentemente, pois o potencial efetivo depende da densidade que depende das funções de onda monoelétrônicas, Equação (21).

Equações de Kohn e Sham:

$$\left[ \frac{1}{2} \nabla^2 + v_{eff}(r) \right] \psi_i = \varepsilon_i \psi_i \quad (19)$$

$$v_{eff}(r) = v(r) + \frac{\delta J[\rho]}{\delta \rho(r)} + \frac{\delta E_{ex}}{\delta \rho(r)} \quad (20)$$

$$\rho(r) = \sum_i^N |\psi_i|^2 \quad (21)$$

O funcional de energia total é dado da seguinte forma:

$$E[\rho] = T_{ni}[\rho] + J[\rho] + E_{xc}[\rho] + \int v(r) \rho(r) \quad (22)$$

ou ainda

$$E[\rho] = \sum_i^N \int \psi_i \left( -\frac{1}{2} \nabla^2 \right) \psi_i dr + J[\rho] + E_{xc}[\rho] + \int v(r)\rho(r)dr \quad (23)$$

O termo de troca e correlação  $E_{xc}[\rho]$  não é conhecido exatamente e este fato se torna a grande dificuldade em resolver as equações de Kohn-Sham. Na prática, este funcional é aproximado fazendo uso, de aproximações empíricas do sistema. A qualidade das aproximações para este funcional é a chave para cálculos acurados.

A aproximação LDA, do inglês *Local Density Approximation*, que se baseia na representação do potencial de troca e correlação com caráter local e considera a densidade eletrônica como um termo com pouca dependência com a posição, foi a primeira aproximação formulada (MORGON e CUSTÓDIO, 1995). A partir dessa aproximação, surgiram outras como a GGA, do inglês *Generalized Gradient Approximation*, que por sua vez também foram aperfeiçoados originando os funcionais híbridos com o intuito de suprir a carência deixada pela LDA.

## 2.6 SOBRE A FUNÇÃO LAGRANGIANA DE CAR-PARRINELLO

A Lagrangeana de CP já foi citada anteriormente na seção 2.3 e sua equação representativa pode ser vista abaixo.

$$L_{CP} = \mu \sum_{i=1}^n \psi_i(r)|\psi_i(r) + \frac{1}{2} \sum_{j=1}^n M_1 R_1^2 E_{KS}[\{\psi_i\}, \{R_1\} + \sum_{i,j}^n \Lambda_{ij} ( \psi_i(r)|\psi_i(r) \quad \delta_{ij} )] \quad (24)$$

Nessa equação o elétron é tratado através do formalismo clássico de Lagrange. A Lagrangeana de CP apresenta dois termos de energia cinética, que são as energias eletrônica e nuclear, um termo de energia total e uma restrição de ortonormalidade.

### 2.6.1 Energia Cinética Eletrônica

O primeiro termo da Equação 23 representa a energia cinética eletrônica, sendo  $\mu$  um parâmetro de inércia chamado de parâmetro de adiabaticidade ou massa fictícia. Ainda que esse termo não seja uma energia cinética clássica, pois a massa fictícia não possui unidade de massa e a posição seja dada pelo estado quântico, ele apresenta uma configuração muito semelhante à ela e, sendo portanto visto como tal, o termo “fictícia” é utilizado simplesmente para que fique clara a natureza não clássica da entidade que ele representa. Essa energia representa com grande precisão, no cálculo de Dinâmica Molecular, a energia cinética dos elétrons envolvidos no processo de propagação do movimento dos átomos. A energia cinética fictícia dos elétrons é dada pela seguinte equação:

$$T_e = \frac{\mu}{2} \sum_{i=1}^n \psi_i(r) |\psi_i(r)| \quad (25)$$

O parâmetro de massa fictícia  $\mu$  possui dimensão de energia vezes tempo ao quadrado (hartree x  $\text{atu}^2$ ). A adiabaticidade do sistema pode ser alcançada fazendo pequenas modificações na massa fictícia.

### 2.6.2 Energia Cinética Iônica

No segundo termo da Lagrangeana de CP temos uma equação totalmente clássica, utilizada para expressar a energia cinética iônica, ou energia cinética dos núcleos, sendo  $M$  a massa dos núcleos e  $R$  representa a velocidade dos núcleos. Essa equação é inteiramente clássica e pode ser vista abaixo:

$$T_1 = \frac{1}{2} \sum_{I=1}^n M_I R_I^2 \quad (26)$$

## 2.7 ONDAS PLANAS

As ondas planas são um conjunto de funções que descrevem grandes sistemas de forma muito precisa, além disso, são ortonormais e independentes das posições nucleares.

Uma estratégia eficiente para calcular a energia eletrônica do estado fundamental é através da expansão dos autoestados de KS em um conjunto de funções de base, que de acordo com o método de CP, seguem o modelo de ondas planas (CAR & PARRINELLO, 1985). Com esta utilização, as resoluções das equações de KS tornam-se mais eficientes, simplificando assim o tratamento matemático (MEYER B, 2006).

A expansão dos orbitais pelo teorema de Bloch é assegurada pela periodicidade do sistema, que é representado por ondas planas (BLOCH, 1929).

Escrevendo os orbitais de KS  $\psi_i(r)$  como funções de Bloch  $\psi_{i,k}(r)$ , sugere-se a equação abaixo:

$$\psi_{i,k}(r) = e^{ik \cdot r} u_{ik}(r) \quad (27)$$

Sendo:

$u_{ik}(r)$  a parte periódica da função, visto que  $u$  se repete para todas as células unitárias,  $e^{ik \cdot r}$  é a variação para as diferentes células e  $k$  é o vetor da rede recíproca.

Expande-se qualquer função como uma combinação linear de ondas planas. Nesta linha de raciocínio, na expansão de base de ondas planas, têm-se:

$$u_{ik}(r) = \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \sum_G C_{i,k+G} e^{iG \cdot r} \quad (28)$$

Utilizando a definição apresentada acima, pode-se escrever os autoestados de KS na representação de ondas planas, conforme a equação abaixo:

$$\psi_{i,k}(r) = \frac{1}{\sqrt{\Omega}} \sum_G C_{i,k+G} e^{i(k+G).r} \quad (29)$$

Onde  $\frac{1}{\sqrt{\Omega}}$  é a constante de normalização, sendo que  $\Omega$  é o volume da cela periódica. O termo  $\mathbf{G}$  é o vetor da rede recíproca e  $C_{i,k+G}$  são os coeficientes da expansão de Fourier.

No momento em que essas bases são aplicadas nas equações de KS e realiza-se uma integração sobre  $r$ , obtém-se uma equação que determina a energia de corte para o conjunto de base de ondas planas, de acordo com a equação:

$$\frac{\hbar^2}{2m} |k + G|^2 \leq E_{cut} \quad (30)$$

A utilização do modelo de ondas planas permite também, o uso das transformadas de Fourier, onde transfere-se quantidades do espaço real para o espaço de Fourier e vice-versa (AGUIAR et al, 2009).

Porém, devido a rápida oscilação do caroço, necessita-se de um grande número de ondas planas para expandir os orbitais do mesmo, visto que as funções de onda dos elétrons de valência oscilarão rapidamente na região do caroço, trazendo assim, uma desvantagem da utilização deste modelo (AGUIAR et al., 2009).

A quantidade de ondas planas irá decorrer do tamanho do sistema e da energia de corte que é exigida para um ajuste adequado da caracterização da estrutura eletrônica. A desvantagem do modelo refere-se ao grande custo

computacional, onde uma alternativa viável para a solução desta problemática é o uso de pseudopotenciais (YIN E COHEN, 1982), que irão substituir os elétrons do caroço.

Car e Parrinello utilizaram em seu método o conjunto de base de ondas planas, empregando-se condições periódicas de contorno em conjunção com os pseudopotenciais (CAR e PARRINELLO, 1985).

Nesta alternativa procedimentar, usa-se as ondas planas apenas para expandir os orbitais da camada de Valência, pois esses orbitais são os responsáveis pelas ligações químicas.

## **2.8 PSEUDOPOTENCIAIS**

A expansão das funções de onda utilizando-se de um pequeno número de ondas planas é possibilitada através da aproximação de pseudopotenciais (YIN, 1982), que substituem os potenciais de Coulomb na interação elétron-núcleo, assim os elétrons do caroço não contabilizam os cálculos e pseudofunções de onda substituem as funções de onda de valência, onde observa-se que os elétrons do caroço estão fortemente ligados ao núcleo, não participando de forma efetiva das ligações químicas.

Removendo os elétrons do caroço, o pseudopotencial fraco que atua sobre as pseudofunções de onda substitui o forte potencial iônico e sob sua forma de construção fazem com que as pseudofunções não apresentem, na região do caroço, nós radiais. Esta remoção dos elétrons implica em uma economia computacional, pois reduz a demanda de cálculo da energia total (AGUIAR et al., 2009).

Há demasiadas referencias acerca dos pseudopotenciais na literatura, observa-se a classificação destes em pseudopotenciais empíricos, desenvolvidos

a partir de dados experimentais e os pseudopotenciais *ab initio*, que são absolutamente teóricos.

Ainda sobre os potenciais *ab initio*, destacam-se os pseudopotenciais de norma conservada e os de norma não conservada, ou ultrasoft, que foram desenvolvidos e aperfeiçoados por Vanderbilt entre 1985 e 1990 (VANDERBILT, 1985; 1990).

A energia e a densidade eletrônica devem concordar com a função de onda de todos os elétrons na construção dos pseudopotenciais de norma conservada (HAMANN, SCHLÜTER e CHIANG, 1979), isto significa que as pseudofunções além do raio de corte escolhido devem coincidir com a função de onda exata. Em contrapartida, nos pseudopotenciais de norma não conservada, ou ultrasoft, essa condição é relaxada, pois possibilita a construção de pseudofunções muito mais suaves.

Para a versão original do método de Car Parrinello utilizou-se os pseudopotenciais de norma conservadas (CAR e PARRINELLO, 1985). Já Laasonen e seus colaboradores (LAASONEN et al., 1993) propuseram a suavização das pseudofunções na região do caroço de tal forma que reduza a energia de corte demandada para a descrição adequada, utilizando-se e implementando os pseudopotenciais ultrasoft na estrutura do método de Car Parrinello (VANDERBILT, 1985).



## CAPÍTULO 3 - PROCEDIMENTOS COMPUTACIONAIS

### 3.1 OTIMIZAÇÃO DOS SISTEMAS

Para o presente trabalho optou-se por utilizar o método *ab initio* DMCP para realizar as simulações, tendo em vista que esse método gera resultados satisfatórios para esse tipo de sistema de muitos átomos. A escolha pela DMCP se deu pelo fato de que essa técnica possui um custo computacional reduzido em comparação a outras técnicas como a DMBO, onde os orbitais de Kohn-Sham devem ser minimizados autoconsistentemente a cada passo da integração.

Para o estudo das propriedades geométricas do ritonavir criou-se dois sistemas distintos, sendo um sistema constituído apenas por uma molécula isolada de ritonavir no vácuo, em uma caixa cúbica de 18 angstroms, totalizando 98 átomos (37 átomos de carbono, 48 de hidrogênio, 6 de nitrogênio, 5 de oxigênio e 2 de enxofre) e outro sistema contendo uma molécula de ritonavir e 117 moléculas de água numa caixa cúbica de 20 angstroms, totalizando 449 átomos (37 átomos de carbono, 282 de hidrogênio, 6 de nitrogênio, 122 de oxigênio e 2 de enxofre). As Figuras 4 e 5 ilustram os sistemas criados.

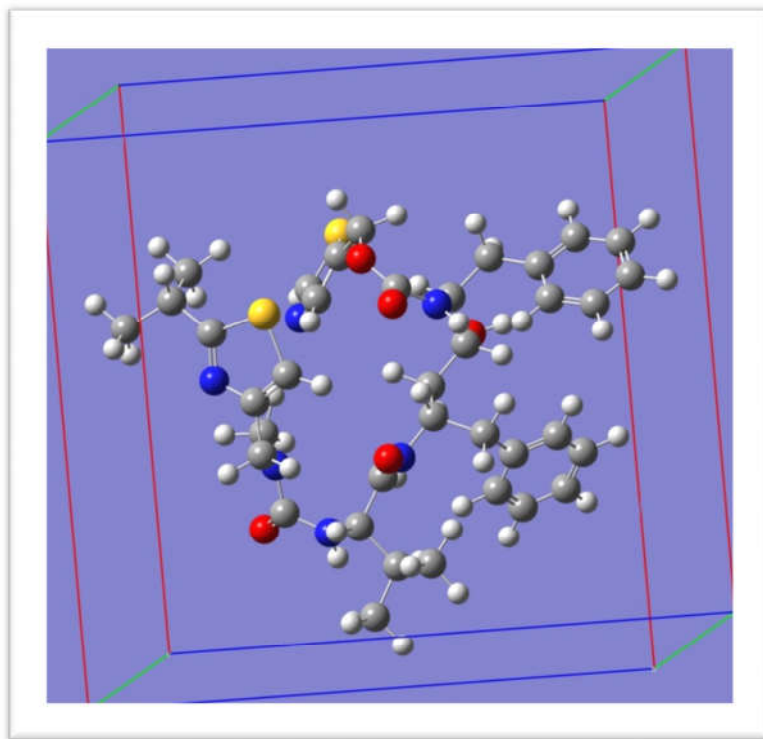


Figura 4 - Molécula de ritonavir isolada em caixa cúbica de 18 Angstroms.

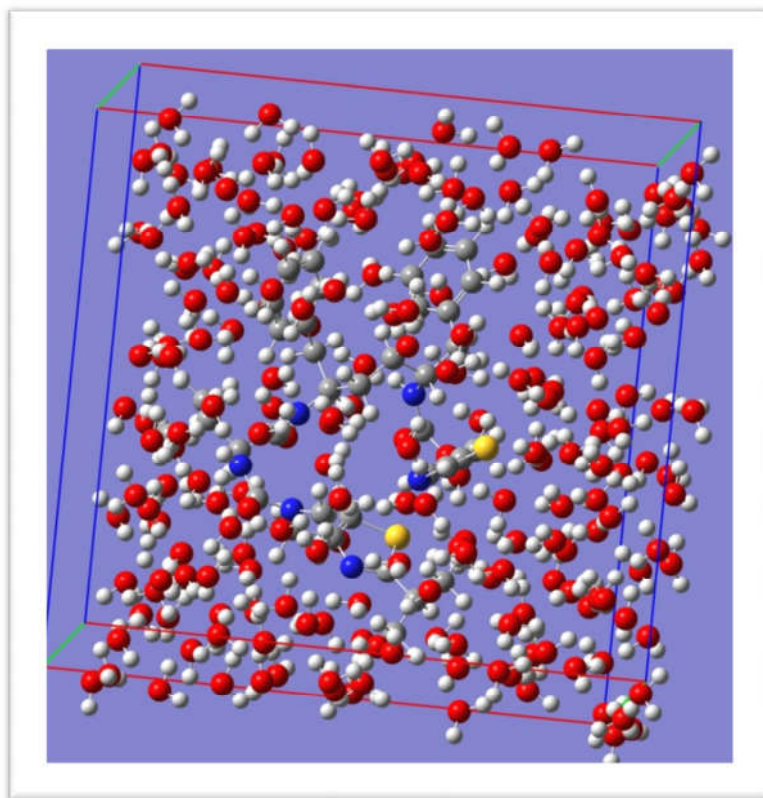


Figura 5 - Molécula de ritonavir isolada em caixa cúbica de 20 Angstroms.

Ambos os sistemas foram desenhados e pré-otimizados. A pré-otimização é um passo fundamental no estudo teórico de moléculas, pois através dela se alcançam geometrias aproximadas dos sistemas, diminuindo o custo computacional posterior e evitando que eles “explodam” durante a dinâmica de car-parrinelo. Inicialmente as funções de onda foram levadas para o mínimo de energia, superfície de Born-Oppenheimer, pois a DMCP não é adequada para estados excitados, utilizando para tal o algoritmo SD, do inglês *Steepest Descent*.

As integrações das equações de movimento foram feitas com o algoritmo de *Verlet* (VERLET, 1998) tanto para o sistema iônico quanto para o sistema eletrônico. O funcional de troca-correlação PBE, *Perdew-Burke Ernzerhof*, foi utilizado para tratar a estrutura eletrônica.

Na Tabela 01 observa-se o resumo dos sistemas estudados:

Tabela 1 - Sistemas estudados.

	Sistema tratado	Quantidade de água	Tamanho da Caixa (Å)	Pacote Utilizado
Simulação I	RTN no vácuo	----	18	CPMD
Simulação II	RTN solvatado	117	20	QE

Os parâmetros adotados para a simulação de cada um dos sistemas foram apropriadamente escolhidos e estão descritos na Tabela 2, sendo que os elétrons do caroço foram tratados através dos pseudopotenciais *ultrasoft de Vanderbilt*, e os elétrons de valência foram representados pelo conjunto de funções de base de ondas planas. A *Ecut*, energia de corte, adotada foi de 25 Ry, energia máxima para ondas planas e a *Ecutrho*, energia de corte para a densidade de cargas, adotada foi de 200 Ry uma vez que para os pseudopotenciais *ultrasoft de Vanderbilt* recomenda-se utilizar uma energia *Ecutrho* de 8 a 12 vezes o valor de *Ecut*.

O termostato de *Nosé-Hoover* foi empregado no controle da temperatura, a qual foi mantida em 300 K à uma frequência de 50 THz em todas as simulações apresentadas, o sistema eletrônico não teve sua temperatura controlada. O parâmetro de massa fictícia  $\mu$  utilizado foi 400 a.u. e o passo de integração  $\Delta t$  foi de 5 a.t.u. que corresponde a aproximadamente 0,121 fs.

Tabela 2 - Parâmetros usados nas simulações.

	$\mu$	DT (atu)	Ecut (Ry)	Ecutrho (Ry)
Simulação I	400	5,0	25	200
Simulação II	400	5,0	25	200

As trajetórias obtidas com as simulações foram visualizadas utilizando-se o software VMD, *Visual Molecular Dynamics*, (HUMPHREY, et al., 1996) e todos os gráficos foram feitos usando o programa Origin 8.0.

Para a obtenção das propriedades de interesse no presente trabalho, como: comprimentos de ligação, função radial de pares, ângulos de ligação, tempo médio de residência das moléculas de água na primeira camada de solvatação, entre outras foi utilizado o software gqtea, desenvolvido pelo QTEA, Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis, sob a liderança do professor Dr. Ademir João Camargo.

## CAPÍTULO 4 - RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme descrito no capítulo anterior os sistemas de interesse para o presente trabalho possuem número de partículas, volume e temperatura constantes, constituindo, portanto um *ensemble* canônico ou NVT. Com a escolha correta da massa fictícia  $\mu$  foi possível garantir que a cada novo passo da integração as funções orbitais de KS se mantivessem minimizadas durante a dinâmica molecular, fazendo com que a função de onda se adaptasse rapidamente às novas posições nucleares, e como consequência, os elétrons permanecessem no estado fundamental, ou seja, na superfície de Born-Oppenheimer, de modo que a função de onda seguisse o movimento dos núcleos realizando apenas pequenas oscilações em torno do estado fundamental.

As Figuras 6 e 8 ilustram que com os parâmetros adotados as energias cinéticas, eletrônicas e iônicas mantiveram-se separadas em todas as simulações presentes nesse trabalho, ou seja, a adiabaticidade do sistema foi mantida constante.

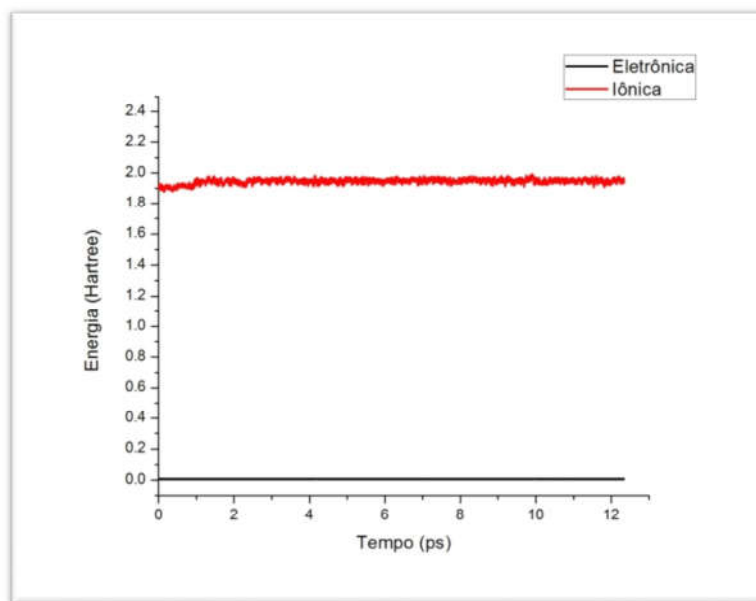


Figura 6 - Variações das energias cinéticas eletrônicas e iônicas do ritonavir no vácuo com a utilização do pacote CPMD.

Nota-se através da Figura 6 que as energias do subsistema eletrônico e iônico do ritonavir no vácuo possuem energia entre 0.005 a 1,99 Hartree não havendo trocas energéticas entre os dois subsistemas, pode-se afirmar também que os elétrons permaneceram durante todo o tempo computacional na superfície de *Born-Oppenheimer* não alcançando, portanto o estado excitado.

A equação da reta ajustada à energia cinética eletrônica e a equação da reta ajustada à energia cinética iônica do sistema 1 são, respectivamente:  $y = 0,0000013254x + 0,00702$  e  $y = 0,00172x + 1,9349$ , analisando as duas equações pode-se afirmar que as duas retas não se interseccionarão durante a simulação, pois o coeficiente angular da reta referente à energia cinética eletrônica é negativo.

Durante todo o trajeto a temperatura da simulação oscilou entre 225 a 400K com média em torno de 300K (Figura 7), demonstrando que a utilização do termostato de *Nosé-Hoover* foi efetiva no controle térmico.

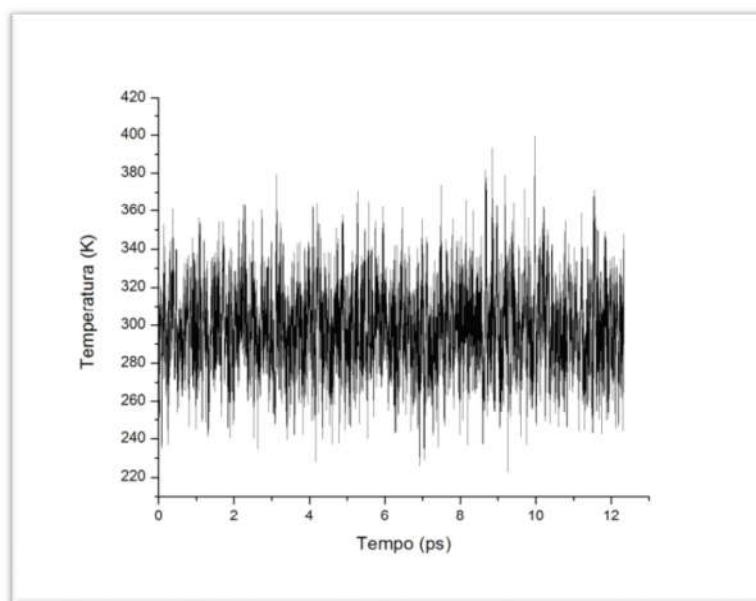


Figura 7 - Oscilação da temperatura do ritonavir no vácuo em torno do valor médio (300K).

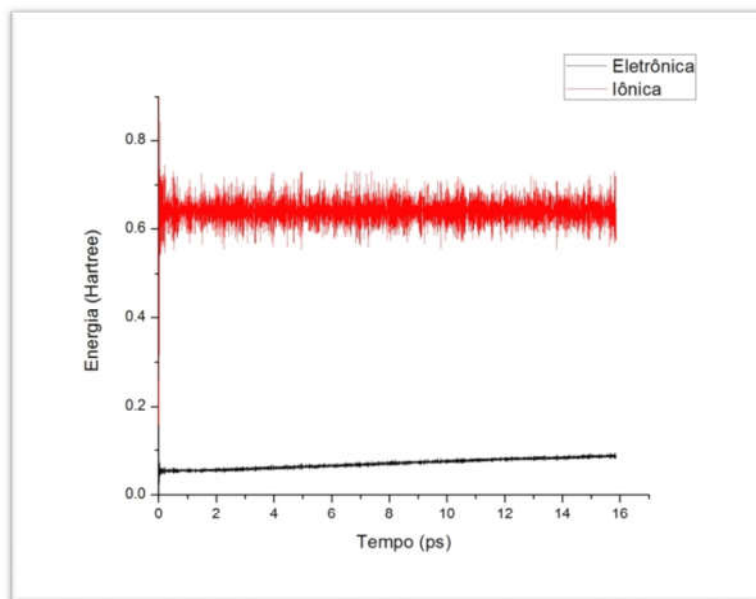


Figura 8 - Variações das energias cinéticas eletrônicas e iônicas do ritonavir solvatado com a utilização do pacote QE.

Através da Figura 8 observa-se que as energias do subsistema eletrônico e iônico do ritonavir solvatado possuem energia entre 0.03 a 0.11 Hartree, não havendo trocas térmica entre os dois subsistemas, os elétrons permaneceram durante todo o tempo computacional na superfície de *Born-Oppenheimer* não alcançando o estado excitado.

A equação da reta ajustada à energia cinética eletrônica e a equação da reta ajustada à energia cinética iônica do sistema 2 são, respectivamente:  $y = 0,00231x + 0,05183$  e  $y = 0,0000129x + 0,63997$ . A partir dessas duas equações podemos prever por quanto tempo pode-se realizar a simulação sem perder a adiabaticidade do sistema. Teoricamente essas duas retas se interseccionariam em: 253,2 ps.

A temperatura da simulação oscilou durante todo o trajeto entre 250 a 350K e sempre entorno de 300K (Figura 9), demonstrando que a utilização do termostato de *Nosé-Hoover* foi efetiva no controle térmico.

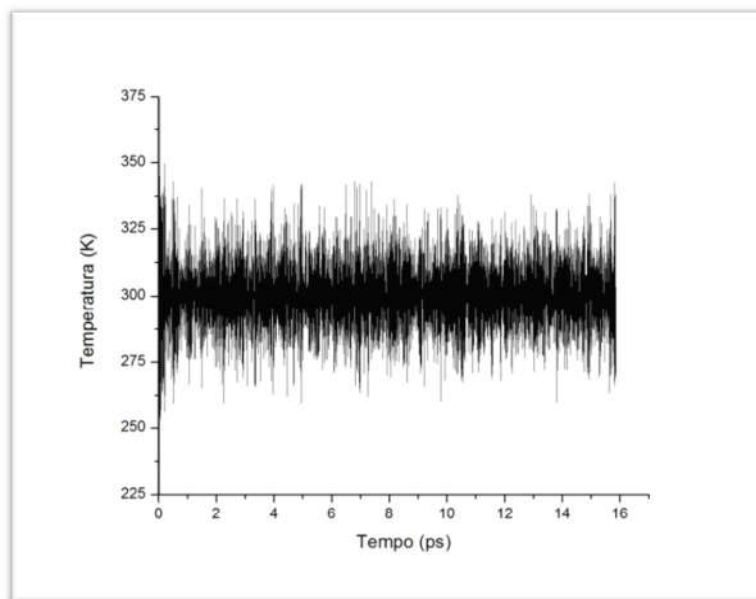


Figura 9 - Oscilação da temperatura do ritonavir solvatado em torno do valor médio (300K).

#### 4.1 ANÁLISE DA GEOMETRIA DOS SISTEMAS

A disposição específica tridimensional de átomos em moléculas é designada como geometria molecular. Define-se também a geometria molecular como as posições dos núcleos atômicos em uma molécula. Existem várias técnicas instrumentais tais como cristalografia de raios X e outras técnicas experimentais que podem ser utilizadas para predizer onde os átomos estão localizados numa molécula.

A numeração atômica do ritonavir adotada durante a execução desse trabalho pode ser observada na Figura 10:



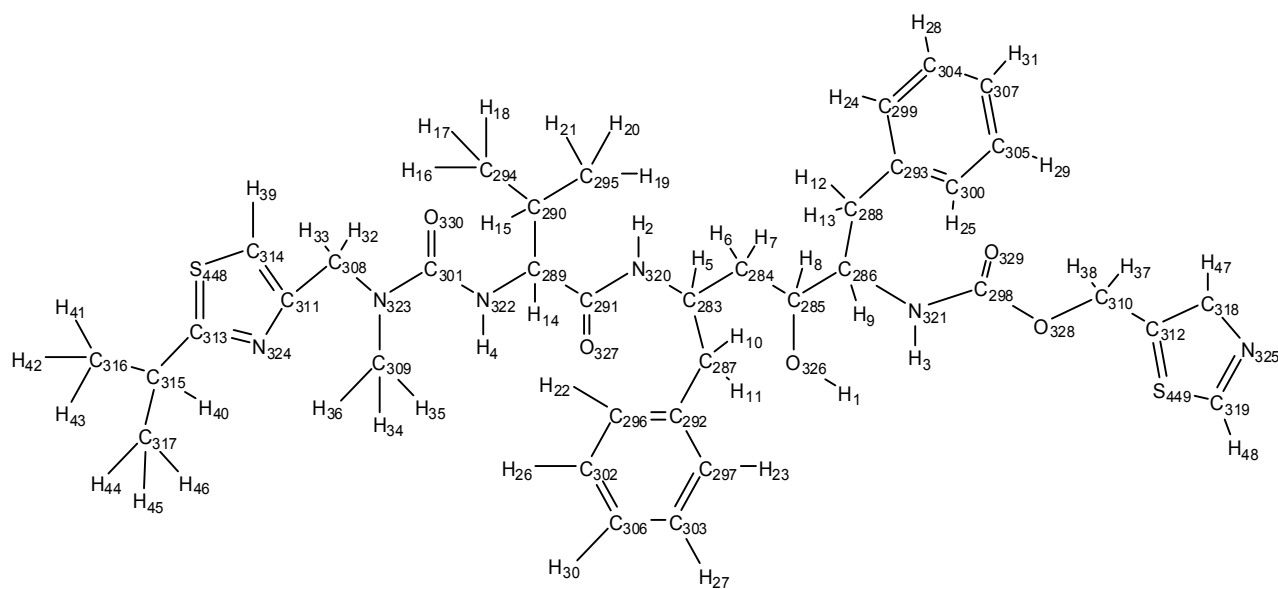


Figura 10 - Numeração dos átomos do ritonavir nos sistemas estudados.

#### 4.1.1 Resultados dos Comprimentos das Ligações

Os comprimentos de ligação entre os átomos da molécula de ritonavir no vácuo e solvatada estão descritos na Tabela 3, esta tabela apresenta os valores médios dos comprimentos e seus respectivos desvios padrões.

Tabela 3 - Comprimentos de ligação da molécula de ritonavir (Å).

Ligação	Ritonavir no Vácuo	Ritonavir Solvatado	Diferença Absoluta	Diferença %
				(Erro Relativo em Módulo)
C <sub>316</sub> - H <sub>41</sub>	1,107 ± 0,030	1,102 ± 0,016	0,005	0,444
C <sub>316</sub> - H <sub>42</sub>	1,107 ± 0,030	1,102 ± 0,019	0,005	0,427
C <sub>316</sub> - H <sub>43</sub>	1,105 ± 0,031	1,104 ± 0,021	0,002	0,150
C <sub>317</sub> - H <sub>44</sub>	1,106 ± 0,030	1,102 ± 0,018	0,004	0,369
C <sub>317</sub> - H <sub>45</sub>	1,108 ± 0,031	1,103 ± 0,018	0,005	0,443
C <sub>317</sub> - H <sub>46</sub>	1,107 ± 0,030	1,102 ± 0,019	0,005	0,461
C <sub>315</sub> - C <sub>316</sub>	1,547 ± 0,036	1,542 ± 0,032	0,005	0,294
C <sub>315</sub> - C <sub>317</sub>	1,544 ± 0,035	1,537 ± 0,032	0,008	0,494
C <sub>315</sub> - C <sub>313</sub>	1,516 ± 0,032	1,512 ± 0,032	0,004	0,269
C <sub>315</sub> - H <sub>40</sub>	1,112 ± 0,033	1,107 ± 0,018	0,004	0,383

C <sub>313</sub> - S <sub>448</sub>	1,754 ± 0,039	1,746 ± 0,041	0,009	0,494
C <sub>313</sub> - N <sub>324</sub>	1,320 ± 0,026	1,325 ± 0,025	0,005	0,388
S <sub>448</sub> - C <sub>314</sub>	1,723 ± 0,034	1,716 ± 0,034	0,007	0,410
N <sub>324</sub> - C <sub>311</sub>	1,386 ± 0,030	1,391 ± 0,029	0,005	0,348
C <sub>314</sub> - H <sub>39</sub>	1,093 ± 0,029	1,091 ± 0,012	0,002	0,214
C <sub>314</sub> - C <sub>311</sub>	1,380 ± 0,024	1,378 ± 0,028	0,002	0,174
C <sub>311</sub> - C <sub>308</sub>	1,517 ± 0,032	1,512 ± 0,033	0,005	0,313
C <sub>308</sub> - H <sub>32</sub>	1,105 ± 0,030	1,103 ± 0,030	0,002	0,163
C <sub>308</sub> - H <sub>33</sub>	1,113 ± 0,030	1,109 ± 0,026	0,004	0,318
C <sub>308</sub> - N <sub>323</sub>	1,472 ± 0,033	1,481 ± 0,033	0,009	0,619
N <sub>323</sub> - C <sub>309</sub>	1,472 ± 0,032	1,471 ± 0,029	0,001	0,070
N <sub>323</sub> - C <sub>301</sub>	1,385 ± 0,029	1,383 ± 0,029	0,003	0,181
C <sub>309</sub> - H <sub>34</sub>	1,105 ± 0,031	1,103 ± 0,023	0,002	0,212
C <sub>309</sub> - H <sub>35</sub>	1,105 ± 0,031	1,100 ± 0,020	0,006	0,505
C <sub>309</sub> - H <sub>36</sub>	1,106 ± 0,030	1,104 ± 0,020	0,002	0,181
C <sub>301</sub> - O <sub>330</sub>	1,249 ± 0,020	1,266 ± 0,021	0,017	1,356
C <sub>301</sub> - N <sub>322</sub>	1,419 ± 0,033	1,384 ± 0,028	0,035	2,519
N <sub>322</sub> - H <sub>4</sub>	1,027 ± 0,027	1,031 ± 0,030	0,003	0,337
N <sub>322</sub> - C <sub>289</sub>	1,480 ± 0,033	1,472 ± 0,030	0,008	0,524
C <sub>289</sub> - H <sub>14</sub>	1,109 ± 0,033	1,105 ± 0,019	0,004	0,330
C <sub>289</sub> - C <sub>290</sub>	1,565 ± 0,037	1,559 ± 0,034	0,006	0,415
C <sub>289</sub> - C <sub>291</sub>	1,554 ± 0,036	1,548 ± 0,033	0,007	0,442
C <sub>290</sub> - H <sub>15</sub>	1,115 ± 0,033	1,109 ± 0,026	0,005	0,468
C <sub>290</sub> - C <sub>294</sub>	1,541 ± 0,033	1,533 ± 0,031	0,008	0,513
C <sub>290</sub> - C <sub>295</sub>	1,544 ± 0,032	1,539 ± 0,032	0,004	0,278
C <sub>294</sub> - H <sub>16</sub>	1,107 ± 0,030	1,102 ± 0,016	0,005	0,410
C <sub>294</sub> - H <sub>17</sub>	1,104 ± 0,030	1,101 ± 0,018	0,003	0,260
C <sub>294</sub> - H <sub>18</sub>	1,107 ± 0,030	1,103 ± 0,019	0,004	0,374
C <sub>295</sub> - H <sub>19</sub>	1,107 ± 0,031	1,102 ± 0,014	0,004	0,405
C <sub>295</sub> - H <sub>20</sub>	1,105 ± 0,031	1,103 ± 0,015	0,003	0,250
C <sub>295</sub> - H <sub>21</sub>	1,108 ± 0,031	1,104 ± 0,021	0,004	0,371
C <sub>291</sub> - O <sub>327</sub>	1,243 ± 0,021	1,252 ± 0,018	0,009	0,728
C <sub>291</sub> - N <sub>320</sub>	1,376 ± 0,027	1,358 ± 0,023	0,017	1,272
N <sub>320</sub> - H <sub>2</sub>	1,027 ± 0,027	1,026 ± 0,024	0,001	0,103
N <sub>320</sub> - C <sub>283</sub>	1,470 ± 0,032	1,475 ± 0,033	0,005	0,316
C <sub>283</sub> - H <sub>5</sub>	1,109 ± 0,032	1,103 ± 0,019	0,006	0,559
C <sub>283</sub> - C <sub>284</sub>	1,550 ± 0,035	1,548 ± 0,037	0,002	0,113
C <sub>283</sub> - C <sub>287</sub>	1,562 ± 0,036	1,554 ± 0,036	0,009	0,562
C <sub>287</sub> - H <sub>10</sub>	1,108 ± 0,031	1,104 ± 0,018	0,004	0,347
C <sub>287</sub> - H <sub>11</sub>	1,108 ± 0,031	1,104 ± 0,016	0,004	0,401
C <sub>287</sub> - C <sub>292</sub>	1,518 ± 0,033	1,512 ± 0,032	0,006	0,393
C <sub>292</sub> - C <sub>296</sub>	1,410 ± 0,026	1,410 ± 0,026	0,000	0,031
C <sub>292</sub> - C <sub>297</sub>	1,411 ± 0,027	1,410 ± 0,027	0,001	0,065
C <sub>296</sub> - H <sub>22</sub>	1,099 ± 0,029	1,097 ± 0,022	0,003	0,238
C <sub>296</sub> - C <sub>302</sub>	1,403 ± 0,026	1,402 ± 0,026	0,001	0,083
C <sub>302</sub> - H <sub>26</sub>	1,099 ± 0,031	1,096 ± 0,025	0,003	0,235
C <sub>302</sub> - C <sub>306</sub>	1,402 ± 0,026	1,402 ± 0,028	0,000	0,029
C <sub>306</sub> - H <sub>30</sub>	1,098 ± 0,030	1,095 ± 0,027	0,003	0,232
C <sub>306</sub> - C <sub>303</sub>	1,403 ± 0,026	1,401 ± 0,028	0,001	0,084
C <sub>303</sub> - H <sub>27</sub>	1,099 ± 0,030	1,095 ± 0,024	0,004	0,322

C <sub>303</sub> - C <sub>297</sub>	1,403 ± 0,026	1,401 ± 0,026	0,002	0,111
C <sub>297</sub> - H <sub>23</sub>	1,099 ± 0,028	1,097 ± 0,019	0,002	0,187
C <sub>284</sub> - H <sub>7</sub>	1,108 ± 0,032	1,107 ± 0,026	0,001	0,081
C <sub>284</sub> - H <sub>6</sub>	1,110 ± 0,031	1,108 ± 0,027	0,002	0,216
C <sub>284</sub> - C <sub>285</sub>	1,547 ± 0,033	1,560 ± 0,033	0,003	0,175
C <sub>285</sub> - H <sub>8</sub>	1,111 ± 0,030	1,107 ± 0,018	0,004	0,397
C <sub>285</sub> - O <sub>326</sub>	1,454 ± 0,033	1,449 ± 0,039	0,005	0,341
C <sub>285</sub> - C <sub>286</sub>	1,556 ± 0,037	1,556 ± 0,039	0,000	0,016
O <sub>326</sub> - H <sub>1</sub>	0,980 ± 0,026	0,999 ± 0,027	0,018	1,821
C <sub>286</sub> - H <sub>9</sub>	1,108 ± 0,031	1,104 ± 0,022	0,004	0,385
C <sub>286</sub> - N <sub>321</sub>	1,475 ± 0,032	1,476 ± 0,032	0,001	0,072
C <sub>286</sub> - C <sub>288</sub>	1,562 ± 0,035	1,553 ± 0,037	0,008	0,534
C <sub>288</sub> - H <sub>12</sub>	1,107 ± 0,030	1,106 ± 0,015	0,001	0,069
C <sub>288</sub> - H <sub>13</sub>	1,108 ± 0,030	1,102 ± 0,016	0,005	0,488
C <sub>288</sub> - C <sub>293</sub>	1,518 ± 0,032	1,516 ± 0,034	0,002	0,159
C <sub>293</sub> - C <sub>300</sub>	1,411 ± 0,027	1,409 ± 0,027	0,002	0,137
C <sub>293</sub> - C <sub>299</sub>	1,411 ± 0,026	1,409 ± 0,027	0,001	0,096
C <sub>299</sub> - H <sub>24</sub>	1,099 ± 0,028	1,096 ± 0,018	0,003	0,274
C <sub>299</sub> - C <sub>304</sub>	1,404 ± 0,027	1,400 ± 0,026	0,003	0,235
C <sub>305</sub> - H <sub>29</sub>	1,098 ± 0,028	1,097 ± 0,024	0,002	0,163
C <sub>305</sub> - C <sub>307</sub>	1,403 ± 0,026	1,401 ± 0,028	0,002	0,120
C <sub>305</sub> - C <sub>300</sub>	1,402 ± 0,026	1,402 ± 0,026	0,000	0,020
C <sub>304</sub> - H <sub>28</sub>	1,098 ± 0,029	1,096 ± 0,024	0,002	0,184
C <sub>307</sub> - H <sub>31</sub>	1,098 ± 0,030	1,095 ± 0,023	0,003	0,293
C <sub>307</sub> - C <sub>304</sub>	1,402 ± 0,026	1,402 ± 0,029	0,001	0,037
C <sub>300</sub> - H <sub>25</sub>	1,099 ± 0,029	1,097 ± 0,019	0,003	0,231
N <sub>321</sub> - H <sub>3</sub>	1,024 ± 0,026	1,029 ± 0,024	0,005	0,480
N <sub>321</sub> - C <sub>298</sub>	1,378 ± 0,027	1,362 ± 0,027	0,016	1,181
C <sub>298</sub> - O <sub>329</sub>	1,231 ± 0,022	1,248 ± 0,022	0,017	1,377
C <sub>298</sub> - O <sub>328</sub>	1,393 ± 0,032	1,368 ± 0,035	0,025	1,841
O <sub>328</sub> - C <sub>310</sub>	1,463 ± 0,034	1,463 ± 0,044	0,000	0,025
C <sub>310</sub> - H <sub>37</sub>	1,108 ± 0,033	1,106 ± 0,026	0,002	0,160
C <sub>310</sub> - H <sub>38</sub>	1,107 ± 0,031	1,106 ± 0,026	0,001	0,074
C <sub>310</sub> - C <sub>312</sub>	1,499 ± 0,031	1,499 ± 0,031	0,000	0,013
C <sub>312</sub> - C <sub>318</sub>	1,383 ± 0,027	1,379 ± 0,024	0,003	0,247
C <sub>318</sub> - H <sub>47</sub>	1,097 ± 0,029	1,092 ± 0,013	0,004	0,388
C <sub>318</sub> - N <sub>325</sub>	1,380 ± 0,029	1,382 ± 0,027	0,002	0,126
N <sub>325</sub> - C <sub>319</sub>	1,317 ± 0,024	1,322 ± 0,022	0,005	0,363
C <sub>319</sub> - H <sub>48</sub>	1,096 ± 0,029	1,096 ± 0,020	0,000	0,002
C <sub>319</sub> - S <sub>449</sub>	1,739 ± 0,036	1,732 ± 0,043	0,007	0,419
S <sub>449</sub> - C <sub>312</sub>	1,735 ± 0,036	1,732 ± 0,036	0,004	0,215

Os dados da Tabela 3 indicam que as maiores diferenças nos comprimentos de ligação da molécula de ritonavir solvatada em relação ao ritonavir no vácuo ocorreram nas regiões onde houve interações com as moléculas de água do sistema solvatado através de pontes de hidrogênio, isso

pode ser observado analisando-se a dinâmica através do *software VMD*. As alterações nos comprimentos das ligações da molécula de ritonavir indicam que o fármaco é suscetível à presença de água.

Avaliando-se as ligações dos átomos de oxigênio e nitrogênio da molécula percebe-se que elas tiveram uma alteração significativa em seus comprimentos quando solvatada, as ligações C<sub>301</sub>-O<sub>330</sub>, O<sub>326</sub>-H<sub>1</sub>, e C<sub>298</sub>-O<sub>329</sub> do ritonavir solvatado são em média 1,4%, 1,8% e 1,4%, respectivamente, maiores do que essas mesmas ligações na molécula no vácuo, tais resultados evidenciam a interação dos átomos O<sub>330</sub>, O<sub>326</sub> e O<sub>329</sub> com moléculas de água. Por outro lado as ligações C<sub>301</sub>-N<sub>322</sub>, C<sub>291</sub>-N<sub>320</sub>, N<sub>321</sub>-C<sub>298</sub> e C<sub>298</sub>-O<sub>328</sub> tiveram um decréscimo de 2,5%, 1,3%, 1,2% e 1,8%, respectivamente, em seus comprimentos no fármaco solvatado, esse decréscimo pode ser explicado pela modificação da densidade de elétrons na região dos átomos O<sub>330</sub>, O<sub>327</sub> e O<sub>329</sub> que interagiram com moléculas de água.

#### 4.1.2 Ângulos Interatômicos

Os valores médios dos ângulos de ligação e seus respectivos desvios padrão obtidos para a molécula de ritonavir estão dispostos na Tabela 4.

Tabela 4 - Ângulos interatômicos da molécula de ritonavir.

Ligação	Ritonavir no Vácuo	Ritonavir Solvatado	Diferença Absoluta	Diferença %
				(Erro Relativo em Módulo)
H <sub>42</sub> - C <sub>316</sub> - H <sub>41</sub>	108,044 ± 4,821	107,753 ± 4,476	0,291	0,270
H <sub>42</sub> - C <sub>316</sub> - H <sub>43</sub>	107,884 ± 4,469	108,334 ± 4,507	0,450	0,417
H <sub>41</sub> - C <sub>316</sub> - H <sub>43</sub>	108,314 ± 4,803	108,124 ± 3,254	0,190	0,175
H <sub>42</sub> - C <sub>316</sub> - C <sub>315</sub>	110,685 ± 4,432	111,688 ± 3,588	1,002	0,906
H <sub>41</sub> - C <sub>316</sub> - C <sub>315</sub>	110,135 ± 4,295	109,541 ± 3,828	0,594	0,539
H <sub>43</sub> - C <sub>316</sub> - C <sub>315</sub>	111,130 ± 4,405	110,916 ± 3,627	0,214	0,193
H <sub>44</sub> - C <sub>317</sub> - H <sub>45</sub>	107,850 ± 5,110	107,805 ± 3,620	0,045	0,042

H <sub>44</sub> - C <sub>317</sub> - H <sub>46</sub>	108,032 ± 4,770	108,115 ± 4,146	0,084	0,077
H <sub>45</sub> - C <sub>317</sub> - H <sub>46</sub>	107,666 ± 4,808	108,218 ± 4,272	0,551	0,512
H <sub>44</sub> - C <sub>317</sub> - C <sub>315</sub>	110,712 ± 4,501	109,546 ± 3,849	1,166	1,054
H <sub>45</sub> - C <sub>317</sub> - C <sub>315</sub>	111,407 ± 4,509	111,056 ± 3,779	0,351	0,315
H <sub>46</sub> - C <sub>317</sub> - C <sub>315</sub>	110,450 ± 4,633	111,578 ± 3,611	1,128	1,021
H <sub>40</sub> - C <sub>315</sub> - C <sub>316</sub>	107,852 ± 4,226	107,405 ± 3,401	0,447	0,414
H <sub>40</sub> - C <sub>315</sub> - C <sub>317</sub>	108,026 ± 4,402	108,026 ± 3,425	0,000	0,000
H <sub>40</sub> - C <sub>315</sub> - C <sub>313</sub>	105,556 ± 3,994	106,345 ± 3,929	0,789	0,748
C <sub>316</sub> - C <sub>315</sub> - C <sub>313</sub>	111,050 ± 3,916	111,192 ± 3,700	0,142	0,128
C <sub>317</sub> - C <sub>315</sub> - C <sub>313</sub>	112,039 ± 3,767	112,013 ± 3,542	0,026	0,023
C <sub>316</sub> - C <sub>315</sub> - C <sub>317</sub>	111,606 ± 3,615	111,216 ± 3,895	0,390	0,349
S <sub>448</sub> - C <sub>313</sub> - C <sub>315</sub>	122,298 ± 3,573	120,758 ± 3,573	1,540	1,259
S <sub>448</sub> - C <sub>313</sub> - N <sub>324</sub>	113,257 ± 2,175	112,737 ± 2,218	0,521	0,460
N <sub>324</sub> - C <sub>313</sub> - C <sub>315</sub>	123,964 ± 3,545	126,041 ± 3,444	2,077	1,676
C <sub>314</sub> - S <sub>448</sub> - C <sub>313</sub>	89,956 ± 1,825	90,506 ± 1,904	0,550	0,611
C <sub>311</sub> - N <sub>324</sub> - C <sub>313</sub>	111,586 ± 2,290	111,888 ± 2,301	0,301	0,270
H <sub>39</sub> - C <sub>314</sub> - C <sub>311</sub>	128,973 ± 4,628	128,863 ± 4,214	0,110	0,086
H <sub>39</sub> - C <sub>314</sub> - S <sub>448</sub>	120,443 ± 4,437	120,701 ± 4,214	0,258	0,214
C <sub>311</sub> - C <sub>314</sub> - S <sub>448</sub>	109,787 ± 2,168	109,981 ± 2,241	0,194	0,177
N <sub>324</sub> - C <sub>311</sub> - C <sub>314</sub>	115,027 ± 2,282	114,500 ± 2,339	0,526	0,458
N <sub>324</sub> - C <sub>311</sub> - C <sub>308</sub>	117,502 ± 3,162	118,773 ± 3,421	1,271	1,082
C <sub>314</sub> - C <sub>311</sub> - C <sub>308</sub>	127,088 ± 3,308	126,255 ± 3,464	0,833	0,656
C <sub>311</sub> - C <sub>308</sub> - H <sub>32</sub>	110,496 ± 4,370	110,462 ± 4,149	0,034	0,031
C <sub>311</sub> - C <sub>308</sub> - H <sub>33</sub>	107,251 ± 4,332	107,978 ± 3,881	0,727	0,678
C <sub>311</sub> - C <sub>308</sub> - N <sub>323</sub>	114,353 ± 3,241	114,377 ± 3,417	0,024	0,021
H <sub>32</sub> - C <sub>308</sub> - H <sub>33</sub>	106,209 ± 4,663	106,254 ± 4,255	0,046	0,043
H <sub>32</sub> - C <sub>308</sub> - N <sub>323</sub>	108,776 ± 4,170	109,097 ± 3,965	0,321	0,295
H <sub>33</sub> - C <sub>308</sub> - N <sub>323</sub>	108,982 ± 4,186	107,981 ± 3,766	1,001	0,918
C <sub>308</sub> - N <sub>323</sub> - C <sub>301</sub>	123,465 ± 3,377	121,191 ± 4,329	2,274	1,842
C <sub>308</sub> - N <sub>323</sub> - C <sub>309</sub>	115,442 ± 3,309	114,313 ± 3,278	1,128	0,977
C <sub>301</sub> - N <sub>323</sub> - C <sub>309</sub>	116,435 ± 3,292	116,978 ± 3,418	0,543	0,466
H <sub>34</sub> - C <sub>309</sub> - H <sub>35</sub>	109,052 ± 4,645	109,023 ± 4,188	0,029	0,026
H <sub>34</sub> - C <sub>309</sub> - H <sub>36</sub>	109,002 ± 5,034	108,709 ± 4,021	0,293	0,269
H <sub>35</sub> - C <sub>309</sub> - H <sub>36</sub>	108,702 ± 4,856	108,753 ± 4,070	0,051	0,047
H <sub>34</sub> - C <sub>309</sub> - N <sub>323</sub>	109,604 ± 4,185	109,062 ± 3,755	0,542	0,494
H <sub>35</sub> - C <sub>309</sub> - N <sub>323</sub>	109,913 ± 4,267	109,761 ± 3,894	0,152	0,138
H <sub>36</sub> - C <sub>309</sub> - N <sub>323</sub>	110,058 ± 4,103	111,082 ± 3,388	1,023	0,930
N <sub>323</sub> - C <sub>301</sub> - N <sub>322</sub>	117,929 ± 3,143	118,536 ± 3,218	0,607	0,515
N <sub>323</sub> - C <sub>301</sub> - O <sub>330</sub>	122,284 ± 2,858	121,695 ± 2,967	0,589	0,482
N <sub>322</sub> - C <sub>301</sub> - O <sub>330</sub>	119,508 ± 3,073	119,526 ± 3,161	0,018	0,015
C <sub>301</sub> - N <sub>322</sub> - C <sub>289</sub>	125,194 ± 4,981	126,332 ± 4,218	1,138	0,909
C <sub>301</sub> - N <sub>322</sub> - H <sub>4</sub>	106,936 ± 4,508	112,369 ± 4,178	5,433	5,081
C <sub>289</sub> - N <sub>322</sub> - H <sub>4</sub>	112,313 ± 4,740	115,382 ± 4,054	3,069	2,733
N <sub>322</sub> - C <sub>289</sub> - C <sub>290</sub>	108,509 ± 3,286	108,132 ± 3,173	0,378	0,348
N <sub>322</sub> - C <sub>289</sub> - H <sub>14</sub>	109,988 ± 4,285	110,520 ± 3,846	0,532	0,483
N <sub>322</sub> - C <sub>289</sub> - C <sub>291</sub>	113,995 ± 3,148	113,224 ± 3,113	0,770	0,676
C <sub>290</sub> - C <sub>289</sub> - C <sub>291</sub>	111,654 ± 3,843	113,491 ± 3,867	1,837	1,645
C <sub>290</sub> - C <sub>289</sub> - H <sub>14</sub>	107,647 ± 4,265	106,861 ± 3,587	0,787	0,731
C <sub>291</sub> - C <sub>289</sub> - H <sub>14</sub>	104,468 ± 4,241	104,076 ± 4,208	0,393	0,376
H <sub>15</sub> - C <sub>290</sub> - C <sub>294</sub>	107,815 ± 4,243	107,793 ± 3,542	0,023	0,021

H <sub>15</sub> - C <sub>290</sub> - C <sub>295</sub>	108,037 ± 4,106	108,686 ± 3,568	0,649	0,601
H <sub>15</sub> - C <sub>290</sub> - C <sub>289</sub>	106,263 ± 3,882	106,511 ± 3,439	0,247	0,233
C <sub>295</sub> - C <sub>290</sub> - C <sub>294</sub>	110,169 ± 3,256	110,062 ± 2,640	0,107	0,097
C <sub>295</sub> - C <sub>290</sub> - C <sub>289</sub>	111,088 ± 3,367	109,611 ± 3,136	1,477	1,330
C <sub>294</sub> - C <sub>290</sub> - C <sub>289</sub>	112,875 ± 3,515	113,732 ± 3,352	0,857	0,759
H <sub>16</sub> - C <sub>294</sub> - H <sub>17</sub>	108,167 ± 4,637	107,499 ± 3,944	0,668	0,617
H <sub>16</sub> - C <sub>294</sub> - H <sub>18</sub>	107,750 ± 5,079	107,350 ± 4,093	0,399	0,371
H <sub>17</sub> - C <sub>294</sub> - H <sub>18</sub>	107,321 ± 5,123	108,144 ± 3,887	0,822	0,766
H <sub>16</sub> - C <sub>294</sub> - C <sub>290</sub>	109,626 ± 4,276	109,324 ± 3,697	0,303	0,276
H <sub>17</sub> - C <sub>294</sub> - C <sub>290</sub>	112,467 ± 4,388	112,731 ± 3,961	0,264	0,235
H <sub>18</sub> - C <sub>294</sub> - C <sub>290</sub>	110,805 ± 4,394	111,171 ± 4,154	0,366	0,330
H <sub>19</sub> - C <sub>295</sub> - H <sub>20</sub>	107,770 ± 4,577	107,801 ± 3,787	0,031	0,029
H <sub>19</sub> - C <sub>295</sub> - H <sub>21</sub>	107,395 ± 5,200	107,868 ± 3,928	0,473	0,441
H <sub>20</sub> - C <sub>295</sub> - H <sub>21</sub>	107,757 ± 4,807	107,456 ± 3,549	0,301	0,279
H <sub>19</sub> - C <sub>295</sub> - C <sub>290</sub>	110,298 ± 4,596	111,331 ± 4,173	1,033	0,936
H <sub>20</sub> - C <sub>295</sub> - C <sub>290</sub>	112,344 ± 4,445	110,472 ± 3,934	1,872	1,666
H <sub>21</sub> - C <sub>295</sub> - C <sub>290</sub>	110,504 ± 4,627	111,292 ± 4,159	0,787	0,713
C <sub>289</sub> - C <sub>291</sub> - O <sub>327</sub>	120,346 ± 3,067	119,362 ± 2,964	0,984	0,818
C <sub>289</sub> - C <sub>291</sub> - N <sub>320</sub>	116,466 ± 3,019	117,603 ± 2,910	1,137	0,977
N <sub>320</sub> - C <sub>291</sub> - O <sub>327</sub>	122,869 ± 2,876	122,744 ± 2,709	0,125	0,102
C <sub>291</sub> - N <sub>320</sub> - H <sub>2</sub>	118,503 ± 4,213	117,816 ± 3,666	0,687	0,580
C <sub>291</sub> - N <sub>320</sub> - C <sub>283</sub>	121,438 ± 3,490	123,304 ± 3,402	1,866	1,536
H <sub>2</sub> - N <sub>320</sub> - C <sub>283</sub>	117,286 ± 4,237	117,147 ± 3,614	0,139	0,119
N <sub>320</sub> - C <sub>283</sub> - C <sub>284</sub>	109,995 ± 3,265	109,771 ± 3,240	0,224	0,203
N <sub>320</sub> - C <sub>283</sub> - H <sub>5</sub>	104,674 ± 3,729	105,124 ± 3,735	0,450	0,430
N <sub>320</sub> - C <sub>283</sub> - C <sub>287</sub>	110,923 ± 3,257	109,772 ± 3,238	1,151	1,037
C <sub>284</sub> - C <sub>283</sub> - H <sub>5</sub>	108,704 ± 4,273	109,669 ± 4,018	0,965	0,888
C <sub>284</sub> - C <sub>283</sub> - C <sub>287</sub>	115,293 ± 3,430	114,389 ± 3,254	0,904	0,784
H <sub>5</sub> - C <sub>283</sub> - C <sub>287</sub>	106,302 ± 4,230	107,372 ± 4,030	1,071	1,007
H <sub>10</sub> - C <sub>287</sub> - H <sub>11</sub>	105,990 ± 4,786	106,096 ± 3,512	0,106	0,100
H <sub>10</sub> - C <sub>287</sub> - C <sub>283</sub>	108,043 ± 4,349	108,317 ± 4,404	0,274	0,254
H <sub>10</sub> - C <sub>287</sub> - C <sub>292</sub>	109,065 ± 4,221	109,908 ± 4,408	0,843	0,773
H <sub>11</sub> - C <sub>287</sub> - C <sub>283</sub>	106,532 ± 4,413	107,080 ± 3,989	0,548	0,514
H <sub>11</sub> - C <sub>287</sub> - C <sub>292</sub>	109,151 ± 4,195	109,333 ± 4,132	0,182	0,167
C <sub>283</sub> - C <sub>287</sub> - C <sub>292</sub>	117,005 ± 3,616	115,284 ± 3,502	1,721	1,471
C <sub>287</sub> - C <sub>292</sub> - C <sub>296</sub>	120,935 ± 3,278	121,418 ± 3,120	0,482	0,399
C <sub>287</sub> - C <sub>292</sub> - C <sub>297</sub>	120,909 ± 3,271	120,091 ± 3,143	0,817	0,676
C <sub>296</sub> - C <sub>292</sub> - C <sub>297</sub>	117,801 ± 2,439	118,140 ± 2,817	0,339	0,288
C <sub>292</sub> - C <sub>296</sub> - H <sub>22</sub>	119,223 ± 3,898	119,622 ± 3,812	0,399	0,334
C <sub>292</sub> - C <sub>296</sub> - C <sub>302</sub>	120,975 ± 2,427	120,733 ± 2,988	0,242	0,200
H <sub>22</sub> - C <sub>296</sub> - C <sub>302</sub>	119,341 ± 3,870	119,237 ± 3,711	0,104	0,087
C <sub>296</sub> - C <sub>302</sub> - H <sub>26</sub>	119,584 ± 4,041	119,637 ± 4,008	0,054	0,045
C <sub>296</sub> - C <sub>302</sub> - C <sub>306</sub>	120,050 ± 2,428	119,992 ± 3,074	0,058	0,048
C <sub>306</sub> - C <sub>302</sub> - H <sub>26</sub>	119,921 ± 4,020	119,981 ± 4,081	0,060	0,050
C <sub>302</sub> - C <sub>306</sub> - H <sub>30</sub>	120,148 ± 3,874	119,952 ± 4,418	0,196	0,163
C <sub>302</sub> - C <sub>306</sub> - C <sub>303</sub>	119,296 ± 2,516	119,507 ± 2,879	0,211	0,177
C <sub>303</sub> - C <sub>306</sub> - H <sub>30</sub>	120,083 ± 3,889	120,127 ± 4,427	0,044	0,037
C <sub>306</sub> - C <sub>303</sub> - H <sub>27</sub>	119,858 ± 3,982	120,138 ± 4,209	0,279	0,233
C <sub>306</sub> - C <sub>303</sub> - C <sub>297</sub>	120,030 ± 2,476	119,961 ± 3,004	0,069	0,057
C <sub>297</sub> - C <sub>303</sub> - H <sub>27</sub>	119,583 ± 4,002	119,446 ± 4,093	0,137	0,114

C <sub>292</sub> - C <sub>297</sub> - H <sub>23</sub>	119,189 ± 3,884	119,438 ± 3,984	0,249	0,209
C <sub>292</sub> - C <sub>297</sub> - C <sub>303</sub>	120,970 ± 2,471	120,788 ± 3,052	0,182	0,150
C <sub>303</sub> - C <sub>297</sub> - H <sub>23</sub>	119,317 ± 3,895	119,348 ± 3,937	0,032	0,027
H <sub>6</sub> - C <sub>284</sub> - H <sub>7</sub>	106,348 ± 4,774	106,474 ± 4,077	0,126	0,119
H <sub>6</sub> - C <sub>284</sub> - C <sub>283</sub>	109,059 ± 4,365	108,650 ± 4,067	0,409	0,375
H <sub>6</sub> - C <sub>284</sub> - C <sub>285</sub>	108,052 ± 4,404	107,110 ± 4,241	0,942	0,872
C <sub>283</sub> - C <sub>284</sub> - H <sub>7</sub>	107,839 ± 4,341	108,425 ± 4,346	0,586	0,543
C <sub>283</sub> - C <sub>284</sub> - C <sub>285</sub>	114,582 ± 3,566	115,933 ± 3,909	1,352	1,180
C <sub>285</sub> - C <sub>284</sub> - H <sub>7</sub>	110,174 ± 4,138	109,413 ± 4,205	0,762	0,691
H <sub>8</sub> - C <sub>285</sub> - O <sub>326</sub>	105,448 ± 4,670	105,576 ± 3,569	0,127	0,121
H <sub>8</sub> - C <sub>285</sub> - C <sub>286</sub>	107,666 ± 4,464	108,798 ± 4,222	1,132	1,052
H <sub>8</sub> - C <sub>285</sub> - C <sub>284</sub>	109,130 ± 4,196	109,801 ± 4,021	0,671	0,615
C <sub>284</sub> - C <sub>285</sub> - O <sub>326</sub>	111,384 ± 3,260	110,251 ± 3,200	1,133	1,017
C <sub>284</sub> - C <sub>285</sub> - C <sub>286</sub>	115,129 ± 3,580	113,840 ± 3,768	1,289	1,120
O <sub>326</sub> - C <sub>285</sub> - C <sub>286</sub>	107,192 ± 3,991	107,871 ± 3,469	0,678	0,633
C <sub>285</sub> - O <sub>326</sub> - H <sub>1</sub>	107,541 ± 4,430	109,792 ± 4,308	2,250	2,093
H <sub>9</sub> - C <sub>286</sub> - C <sub>285</sub>	106,742 ± 4,418	106,096 ± 4,466	0,646	0,605
H <sub>9</sub> - C <sub>286</sub> - N <sub>321</sub>	106,822 ± 4,116	106,350 ± 4,019	0,472	0,442
H <sub>9</sub> - C <sub>286</sub> - C <sub>288</sub>	107,097 ± 3,913	106,723 ± 4,351	0,374	0,349
C <sub>285</sub> - C <sub>286</sub> - C <sub>288</sub>	112,133 ± 3,469	114,320 ± 3,851	2,187	1,950
C <sub>285</sub> - C <sub>286</sub> - N <sub>321</sub>	110,767 ± 3,575	111,414 ± 3,731	0,647	0,584
C <sub>288</sub> - C <sub>286</sub> - N <sub>321</sub>	112,550 ± 3,369	111,015 ± 3,321	1,535	1,364
H <sub>3</sub> - N <sub>321</sub> - C <sub>286</sub>	118,149 ± 4,627	117,996 ± 4,426	0,153	0,129
H <sub>3</sub> - N <sub>321</sub> - C <sub>298</sub>	111,760 ± 4,455	113,776 ± 4,529	2,016	1,804
C <sub>286</sub> - N <sub>321</sub> - C <sub>298</sub>	126,228 ± 4,320	124,815 ± 4,136	1,412	1,119
N <sub>321</sub> - C <sub>298</sub> - O <sub>329</sub>	124,481 ± 3,276	124,120 ± 3,204	0,361	0,290
N <sub>321</sub> - C <sub>298</sub> - O <sub>328</sub>	111,750 ± 4,249	112,295 ± 3,765	0,545	0,488
O <sub>329</sub> - C <sub>298</sub> - O <sub>328</sub>	123,497 ± 3,557	123,414 ± 3,432	0,083	0,067
C <sub>298</sub> - O <sub>328</sub> - C <sub>310</sub>	116,419 ± 5,129	117,814 ± 4,656	1,395	1,199
H <sub>37</sub> - C <sub>310</sub> - H <sub>38</sub>	108,913 ± 4,819	108,415 ± 4,324	0,497	0,457
H <sub>37</sub> - C <sub>310</sub> - C <sub>312</sub>	111,642 ± 4,230	111,266 ± 4,850	0,376	0,337
H <sub>37</sub> - C <sub>310</sub> - O <sub>328</sub>	105,797 ± 4,871	109,294 ± 4,965	3,498	3,306
H <sub>38</sub> - C <sub>310</sub> - O <sub>328</sub>	108,600 ± 4,586	108,752 ± 4,793	0,152	0,140
H <sub>38</sub> - C <sub>310</sub> - C <sub>312</sub>	109,833 ± 4,379	112,236 ± 4,793	2,404	2,188
O <sub>328</sub> - C <sub>310</sub> - C <sub>312</sub>	111,476 ± 4,096	106,405 ± 4,793	5,071	4,549
S <sub>449</sub> - C <sub>312</sub> - C <sub>318</sub>	108,667 ± 2,153	108,824 ± 3,621	0,157	0,144
S <sub>449</sub> - C <sub>312</sub> - C <sub>310</sub>	123,004 ± 3,739	122,829 ± 2,218	0,175	0,142
C <sub>318</sub> - C <sub>312</sub> - C <sub>310</sub>	127,783 ± 3,780	127,656 ± 3,917	0,127	0,099
H <sub>47</sub> - C <sub>318</sub> - N <sub>325</sub>	119,331 ± 4,003	119,082 ± 3,872	0,249	0,209
H <sub>47</sub> - C <sub>318</sub> - C <sub>312</sub>	123,719 ± 4,189	124,138 ± 3,806	0,419	0,339
N <sub>325</sub> - C <sub>318</sub> - C <sub>312</sub>	116,400 ± 2,204	115,831 ± 3,895	0,569	0,488
C <sub>318</sub> - N <sub>325</sub> - C <sub>319</sub>	110,028 ± 2,357	110,641 ± 2,461	0,613	0,557
H <sub>48</sub> - C <sub>319</sub> - N <sub>325</sub>	123,901 ± 4,136	123,996 ± 2,954	0,095	0,077
H <sub>48</sub> - C <sub>319</sub> - S <sub>449</sub>	120,499 ± 4,131	120,853 ± 3,777	0,353	0,293
N <sub>325</sub> - C <sub>319</sub> - S <sub>449</sub>	114,945 ± 2,293	114,225 ± 4,210	0,720	0,626
C <sub>312</sub> - S <sub>449</sub> - C <sub>319</sub>	89,580 ± 1,814	90,048 ± 2,709	0,467	0,522
H <sub>12</sub> - C <sub>288</sub> - H <sub>13</sub>	106,812 ± 4,788	106,061 ± 1,841	0,751	0,703
H <sub>12</sub> - C <sub>288</sub> - C <sub>286</sub>	107,116 ± 4,330	106,843 ± 3,733	0,273	0,255
H <sub>12</sub> - C <sub>288</sub> - C <sub>293</sub>	109,334 ± 4,118	109,302 ± 4,609	0,032	0,029
H <sub>13</sub> - C <sub>288</sub> - C <sub>286</sub>	107,101 ± 4,420	107,429 ± 4,469	0,329	0,307

H <sub>13</sub> - C <sub>288</sub> - C <sub>293</sub>	109,554 ± 4,334	109,223 ± 4,838	0,331	0,302
C <sub>286</sub> - C <sub>288</sub> - C <sub>293</sub>	116,049 ± 3,715	116,883 ± 4,672	0,835	0,719
C <sub>288</sub> - C <sub>293</sub> - C <sub>300</sub>	120,378 ± 3,393	121,641 ± 3,987	1,263	1,049
C <sub>288</sub> - C <sub>293</sub> - C <sub>299</sub>	121,467 ± 3,577	120,119 ± 3,838	1,348	1,110
C <sub>300</sub> - C <sub>293</sub> - C <sub>299</sub>	117,822 ± 2,602	117,863 ± 3,649	0,041	0,034
C <sub>293</sub> - C <sub>299</sub> - C <sub>304</sub>	120,959 ± 2,582	121,035 ± 2,489	0,076	0,063
C <sub>293</sub> - C <sub>299</sub> - H <sub>24</sub>	119,480 ± 4,244	119,286 ± 2,473	0,194	0,162
C <sub>304</sub> - C <sub>299</sub> - H <sub>24</sub>	119,110 ± 4,179	119,139 ± 3,874	0,029	0,024
C <sub>299</sub> - C <sub>304</sub> - H <sub>28</sub>	119,486 ± 4,102	119,554 ± 3,941	0,069	0,057
C <sub>299</sub> - C <sub>304</sub> - C <sub>307</sub>	120,078 ± 2,519	120,054 ± 4,189	0,025	0,020
H <sub>28</sub> - C <sub>304</sub> - C <sub>307</sub>	119,916 ± 4,096	119,935 ± 2,494	0,019	0,016
C <sub>304</sub> - C <sub>307</sub> - C <sub>305</sub>	119,270 ± 2,687	119,301 ± 4,078	0,030	0,025
C <sub>304</sub> - C <sub>307</sub> - H <sub>31</sub>	120,145 ± 4,082	120,209 ± 4,078	0,064	0,053
C <sub>305</sub> - C <sub>307</sub> - H <sub>31</sub>	120,142 ± 4,079	120,031 ± 4,078	0,111	0,092
H <sub>29</sub> - C <sub>305</sub> - C <sub>307</sub>	119,894 ± 4,261	119,739 ± 4,157	0,155	0,130
H <sub>29</sub> - C <sub>305</sub> - C <sub>300</sub>	119,528 ± 4,288	119,751 ± 4,157	0,222	0,186
C <sub>307</sub> - C <sub>305</sub> - C <sub>300</sub>	120,095 ± 2,617	120,114 ± 4,079	0,019	0,016
C <sub>305</sub> - C <sub>300</sub> - H <sub>25</sub>	119,522 ± 4,061	118,757 ± 4,177	0,766	0,641
C <sub>305</sub> - C <sub>300</sub> - C <sub>293</sub>	120,975 ± 2,538	120,901 ± 2,574	0,074	0,061
H <sub>25</sub> - C <sub>300</sub> - C <sub>293</sub>	119,047 ± 4,051	119,810 ± 3,881	0,763	0,641

Comparando os ângulos de ligação do ritonavir solvatado com a mesma molécula no vácuo, percebe-se que as maiores alterações oriundas da solvatação se dão nas partes hidrofílicas da molécula, mais especificamente nos ângulos entre os átomos N<sub>324</sub> - C<sub>313</sub> - C<sub>315</sub>, C<sub>308</sub> - N<sub>323</sub> - C<sub>301</sub>, C<sub>301</sub> - N<sub>322</sub> - H<sub>4</sub>, C<sub>289</sub> - N<sub>322</sub> - H<sub>4</sub>, H<sub>20</sub> - C<sub>295</sub> - C<sub>290</sub>, C<sub>291</sub> - N<sub>320</sub> - C<sub>283</sub>, C<sub>285</sub> - O<sub>326</sub> - H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub> - N<sub>321</sub> - C<sub>298</sub>, H<sub>37</sub> - C<sub>310</sub> - O<sub>328</sub>, H<sub>38</sub> - C<sub>310</sub> - C<sub>312</sub>, O<sub>328</sub> - C<sub>310</sub> - C<sub>312</sub>. Tais alterações nos valores encontrados evidenciam a interação do fármaco com moléculas de água nessas regiões da molécula de ritonavir.

## 4.2 FUNÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO RADIAL DE PARES

Em mecânica estatística a FDRP, função de distribuição radial de pares,  $g_{ij}(r)$  em um sistema de partículas (átomos, moléculas, colóides, etc), é uma medida da probabilidade de encontrar uma partícula  $j$  a uma distância  $r$  de outra partícula de interesse  $i$  pertencente ao sistema, a partir dela é possível obter



informações sobre o arranjo estrutural do sistema em questão, tais como a presença de interações intermoleculares e o número de camadas de solvatação. Ela é uma medida da correlação entre as partículas de um sistema de muitos corpos e relaciona números de átomos com a distância a um átomo de referência.

A função  $g(r)$  entre os pares de átomos  $i$  e  $j$ , é calculada pela seguinte fórmula:

$$g_{ij} = \frac{N_{ij}(r, r + \Delta r)}{4\pi r^2 \Delta r \rho_j} \quad (31)$$

Sendo  $r$  a distância entre as partículas  $i$  e  $j$ ;  $N_{ij}(r, r + \Delta r)$  é o número médio de partículas  $j$  encontradas numa casca esférica de raio interno  $r$  e raio externo  $r + \Delta r$  centrada no átomo  $i$ ;  $4\pi r^2 \Delta r$  o volume da casca esférica e  $\rho_j$  a densidade numérica média de  $j$  na caixa de simulação (Borges, 2012).

Ela é a razão de se encontrar um par de átomos  $j$  a certa distância  $r$  do átomo referência  $i$  e a probabilidade de se encontrar esse par de átomos para um sistema de mesma densidade e distribuição aleatória, que seria a distribuição de um gás ideal (SERRANO et al., 2004).

Os picos das funções de distribuição radial nos fornecem as distâncias médias mais prováveis entre átomos vizinhos, (BORGES, 2012). A integração da FDRP, Equação (30), fornece estimativa do número de moléculas de água na camada de solvatação, conhecido como número de coordenação.

$$N_A = \frac{N_j}{V} 4\pi \int_0^{r^{min}} g_{ij}(r) r^2 dr, \quad (32)$$

Onde  $N_A$  é o número de hidratação,  $N_j$  é o número médio de átomos encontrados em um volume e  $V$  é o volume total.

No presente trabalho a Função de Distribuição Radial de Pares foi calculada para os átomos  $O_{326}$ ,  $O_{327}$ ,  $O_{329}$ ,  $O_{330}$ ,  $N_{324}$ ,  $N_{325}$ ,  $H_1$ ,  $H_3$ ,  $H_4$ , e  $H_{38}$ , pois foram estes os mais afetados pelo processo de hidratação do ritonavir. Portanto foram analisadas as interações dos átomos de hidrogênio do ritonavir com os átomos de oxigênio das moléculas de água mais próximas dos átomos  $H_1$ ,  $H_3$ ,  $H_4$  e  $H_{38}$ , foram analisadas também as interações dos átomos de oxigênio do ritonavir com os átomos de hidrogênio das moléculas de água mais próximos dos átomos  $O_{326}$ ,  $O_{327}$ ,  $O_{329}$ ,  $O_{330}$ , os átomos de nitrogênio  $N_{324}$ ,  $N_{325}$ , também sofreram interação com as moléculas de água, e, portanto faz-se necessário a análise das interações de tais átomos.

#### **4.2.1 FDRP para os Átomos $O_{326}$ , $O_{327}$ , $O_{329}$ e $O_{330}$**

As Figuras 11, 12, 13 e 14 apresentam respectivamente a FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas nos átomos  $O_{326}$ ,  $O_{327}$ ,  $O_{329}$  e  $O_{330}$ . Na Figura 11 nota-se a existência de um pico bem definido no gráfico localizado na faixa 1,24 – 2,63 Å, com valor máximo da distribuição em 1,85 Å. Essa primeira esfera de hidratação, possui uma média de 1,11 moléculas de água, caracterizando a formação de ligação de hidrogênio entre moléculas de água e o átomo  $O_{326}$  do ritonavir.

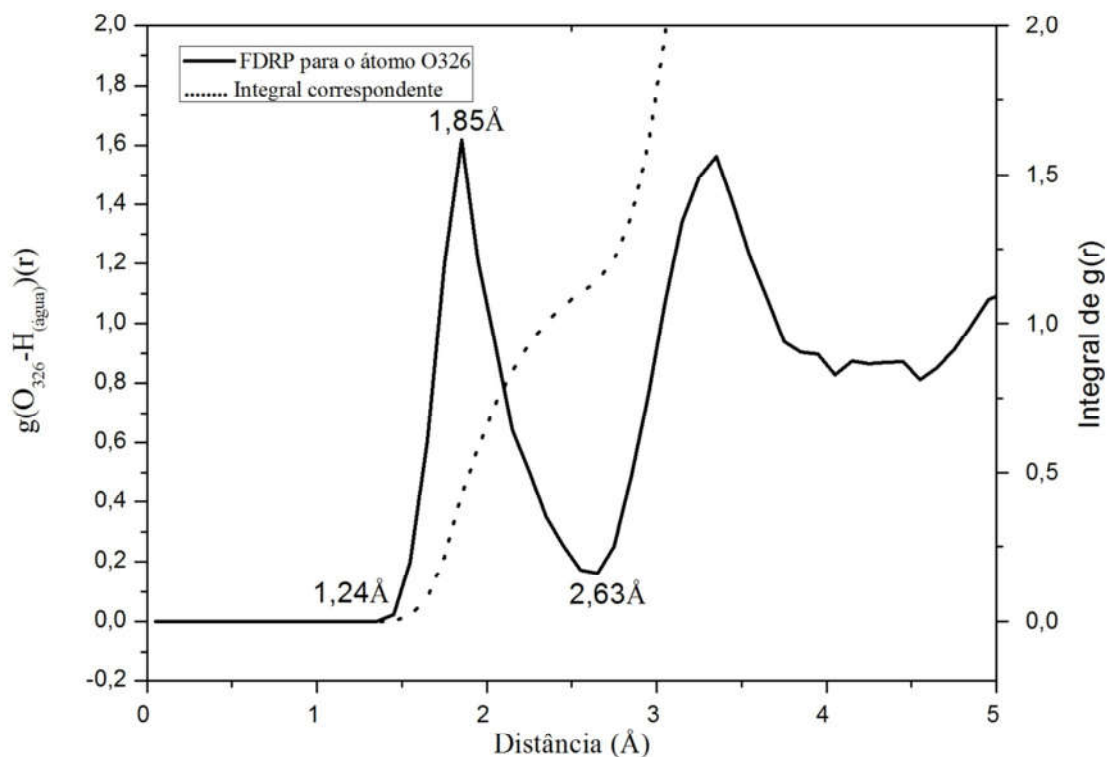


Figura 11 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O<sub>326</sub> do ritonavir. Observa-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,24 a 2,63 Å com o máximo da distribuição em 1,85 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico.

A FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O<sub>327</sub> está representada na Figura 12. A primeira camada de solvatação é evidentemente comprovada pelo pico localizado na faixa 1,27 – 2,56 Å, com valor máximo da distribuição em 1,74 Å. Essa primeira esfera de hidratação, possui uma média de 0,48 moléculas de água, caracterizando a formação de ligação de hidrogênio entre moléculas de água e o átomo O<sub>327</sub> do ritonavir.

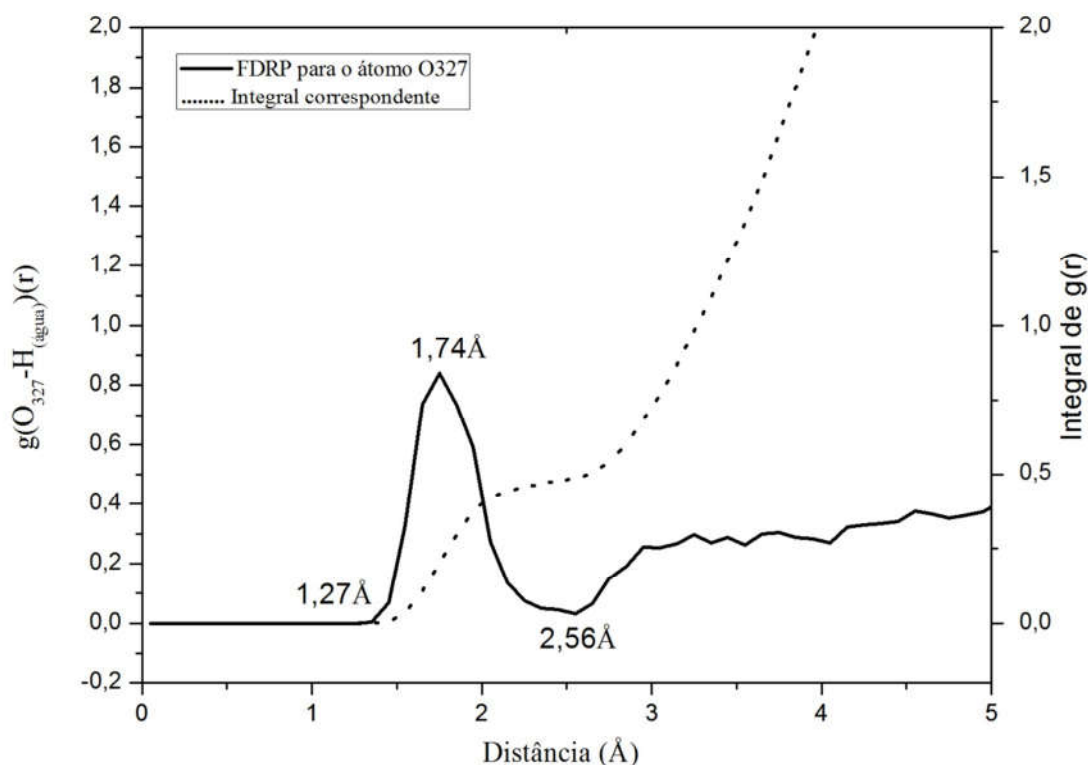


Figura 12 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O<sub>327</sub> do ritonavir. Observa-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,27 a 2,56 Å com o máximo da distribuição em 1,74 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico.

A primeira esfera de solvatação para o átomo O<sub>329</sub> vista pela FDRP está demonstrada na Figura 13 a seguir. É evidente a existência de um pico bem definido no gráfico localizado na faixa 1,39 – 2,54 Å, com valor máximo da distribuição em 1,85 Å. Essa primeira esfera de hidratação, possui uma média de 0,85 moléculas de água, caracterizando a formação de ligação de hidrogênio entre moléculas de água e o átomo O<sub>329</sub> do ritonavir.

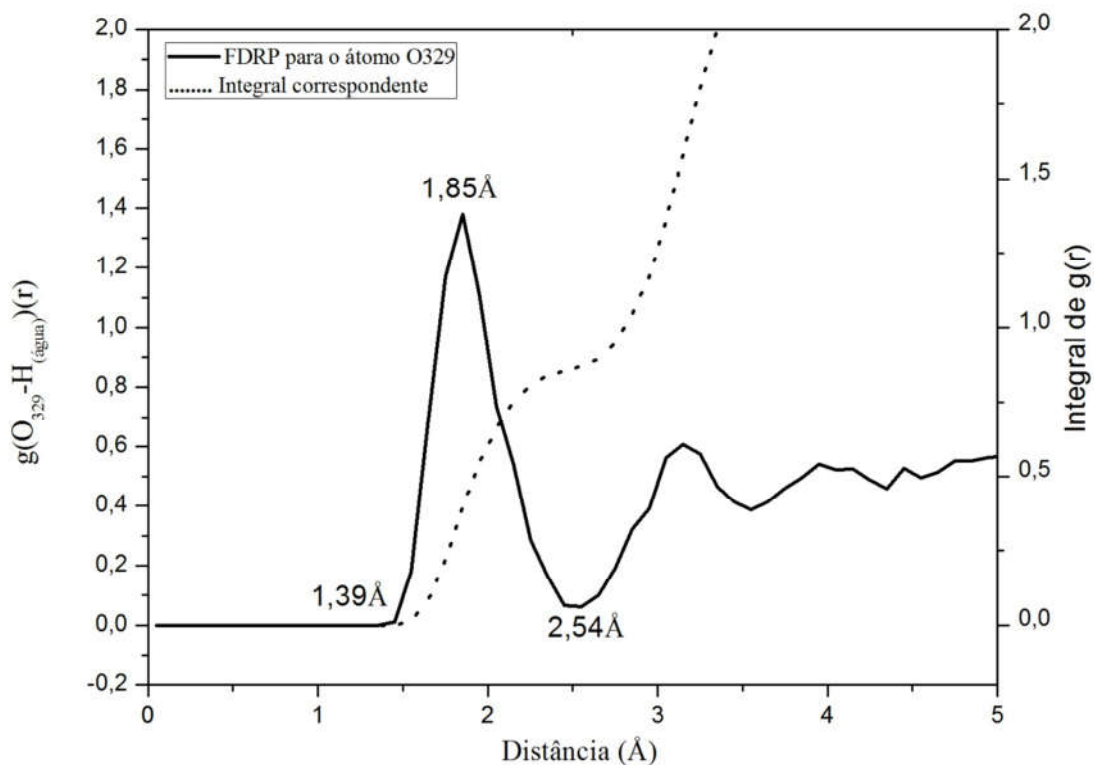


Figura 13 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O<sub>329</sub> do ritonavir. Observa-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,39 a 2,54 Å com o máximo da distribuição em 1,85 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico.

A Figura 14 apresenta a FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O<sub>330</sub>. Nota-se a existência de um pico bem definido no gráfico localizado na faixa 1,28 – 2,55 Å, com valor máximo da distribuição em 1,75 Å. Essa primeira esfera de hidratação, possui uma média de 1,97 moléculas de água, caracterizando a formação de ligação de hidrogênio entre moléculas de água e o átomo O<sub>330</sub> do ritonavir.

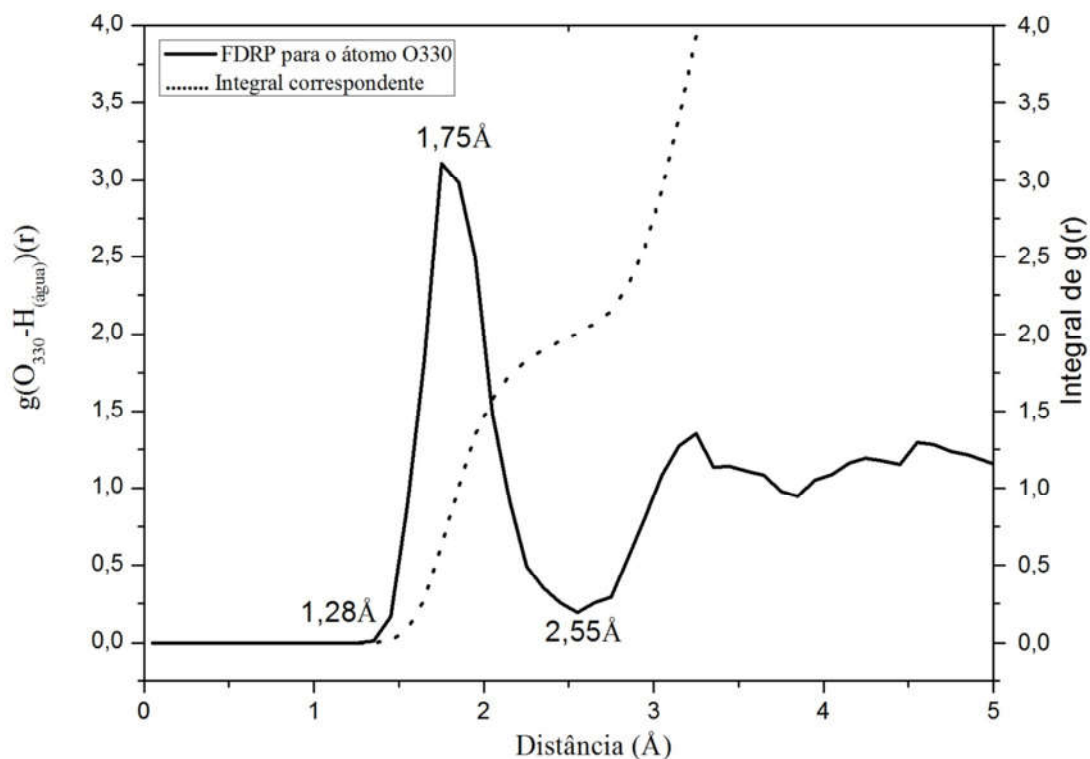


Figura 14 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo O<sub>330</sub> do ritonavir. Observa-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,28 a 2,55 Å com o máximo da distribuição em 1,75 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico.

#### 4.2.2 FDRP para os Átomos N<sub>324</sub> e N<sub>325</sub>

Podemos observar na Figura 15 que a FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo N<sub>324</sub> apresenta um pico bem definido no gráfico localizado na faixa 1,41 – 2,44 Å, com valor máximo da distribuição em 1,84 Å. Essa primeira esfera de hidratação, possui uma média de 0,92 moléculas de água, caracterizando a protonação do átomo de N<sub>324</sub> do ritonavir.

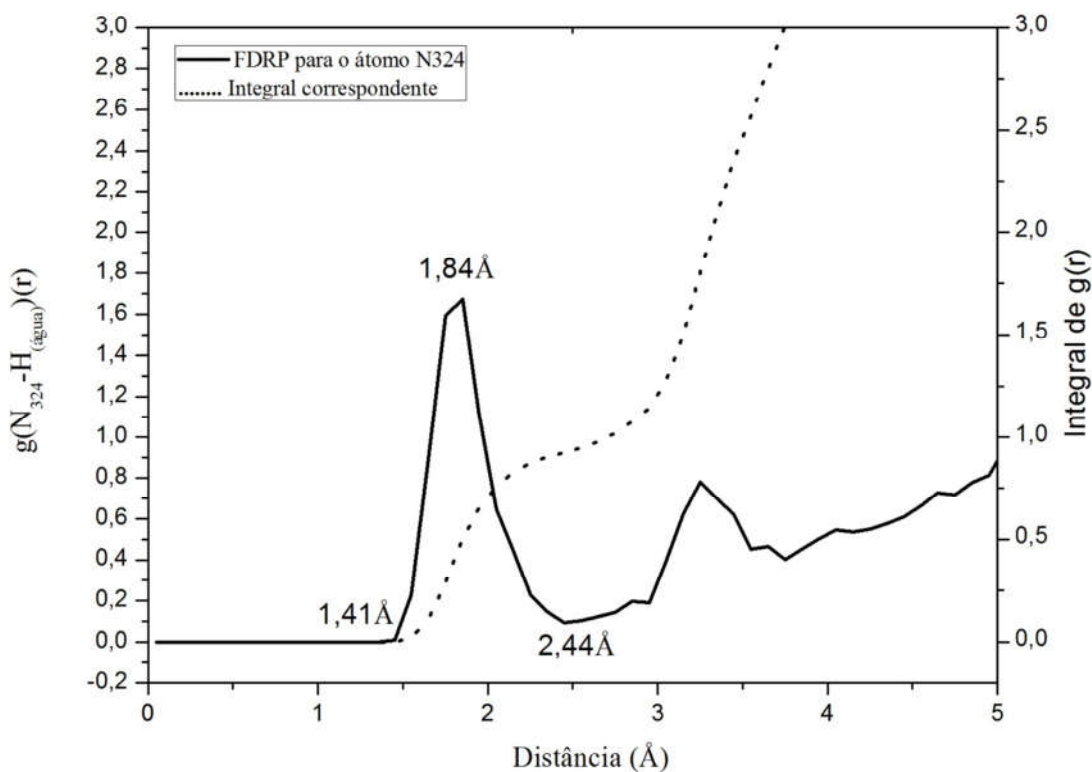


Figura 15 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo  $N_{324}$  do ritonavir. Observa-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,41 a 2,44 Å com o máximo da distribuição em 1,84 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico.

A Figura 16 apresenta a FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo  $N_{325}$  e ela mostra um pico bem definido no gráfico localizado na faixa 1,34 – 2,66 Å, com valor máximo da distribuição em 1,85 Å. Em média há 0,87 moléculas de água nessa primeira esfera de hidratação, caracterizando a protonação do átomo  $N_{325}$  do ritonavir.

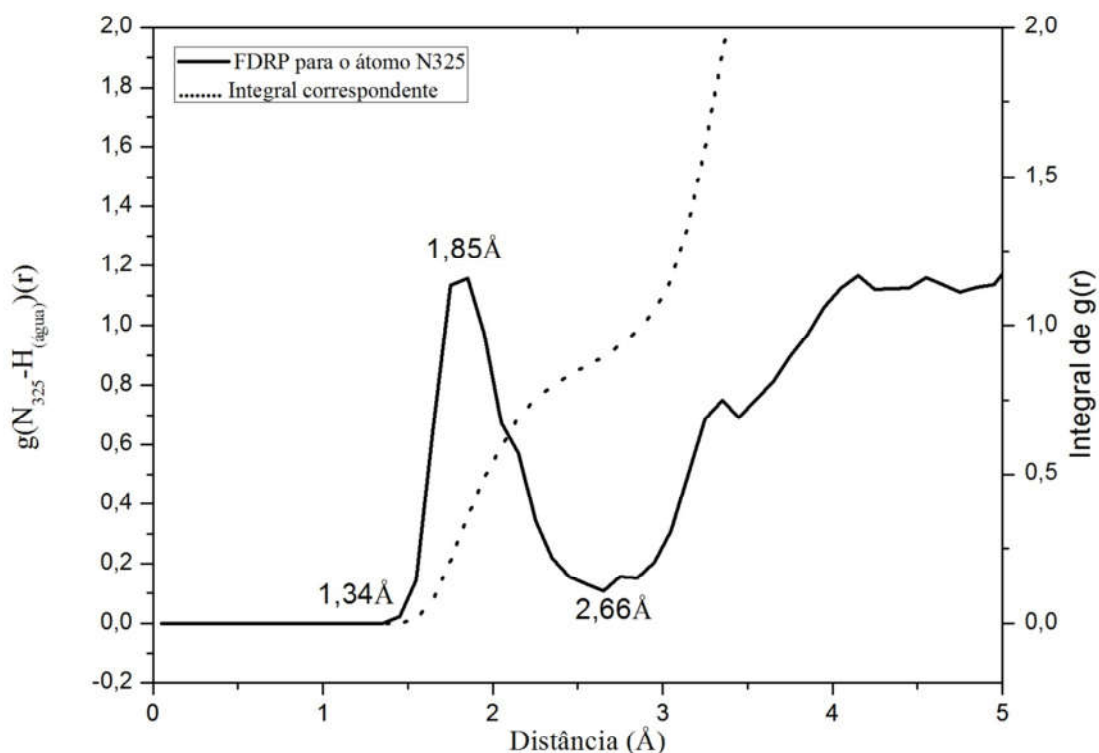


Figura 16 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo N<sub>325</sub> do ritonavir. Observa-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,34 a 2,66 Å com o máximo da distribuição em 1,85 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico.

#### 4.2.3 FDRP para os Átomos H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> e H<sub>38</sub>

As Figuras 17, 18, 19 e 20 respectivamente, mostram o gráfico da FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas nos átomos H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> e H<sub>38</sub>. Pode-se observar na Figura 17 a presença de um pico bem definido localizado na faixa 1,22 – 2,53 Å, com valor máximo da distribuição em 1,75 Å. Em média essa primeira esfera de hidratação, possui 0,97 moléculas de água, comprovando a formação de ligação de hidrogênio entre moléculas de água e o átomo H<sub>1</sub> do ritonavir.



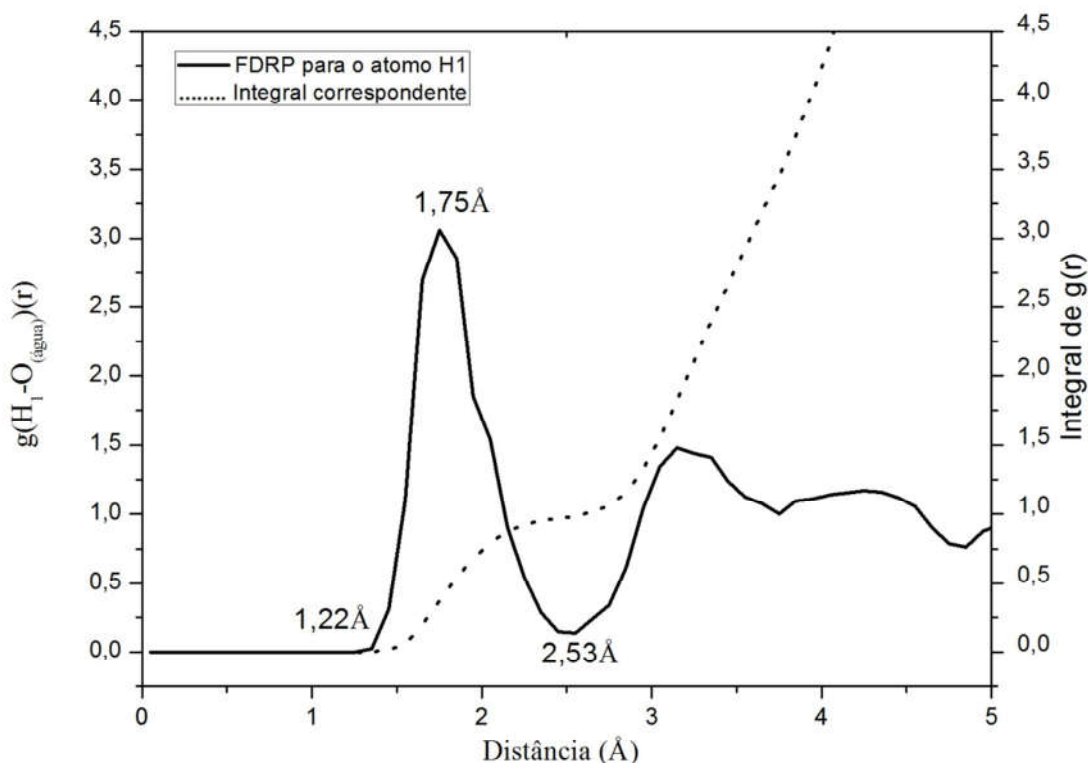


Figura 17 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H<sub>1</sub> do ritonavir. Observa-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,22 a 2,53 Å com o máximo da distribuição em 1,75 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico.

A FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H<sub>3</sub> está representada na Figura 18. A primeira camada de solvatação é evidentemente comprovada pelo pico localizado na faixa 1,29 – 2,45 Å, com valor máximo da distribuição em 2,05 Å. Essa primeira esfera de hidratação, possui uma média de 0,30 moléculas de água, caracterizando a formação de ligação de hidrogênio entre moléculas de água e o átomo H<sub>3</sub> do ritonavir.

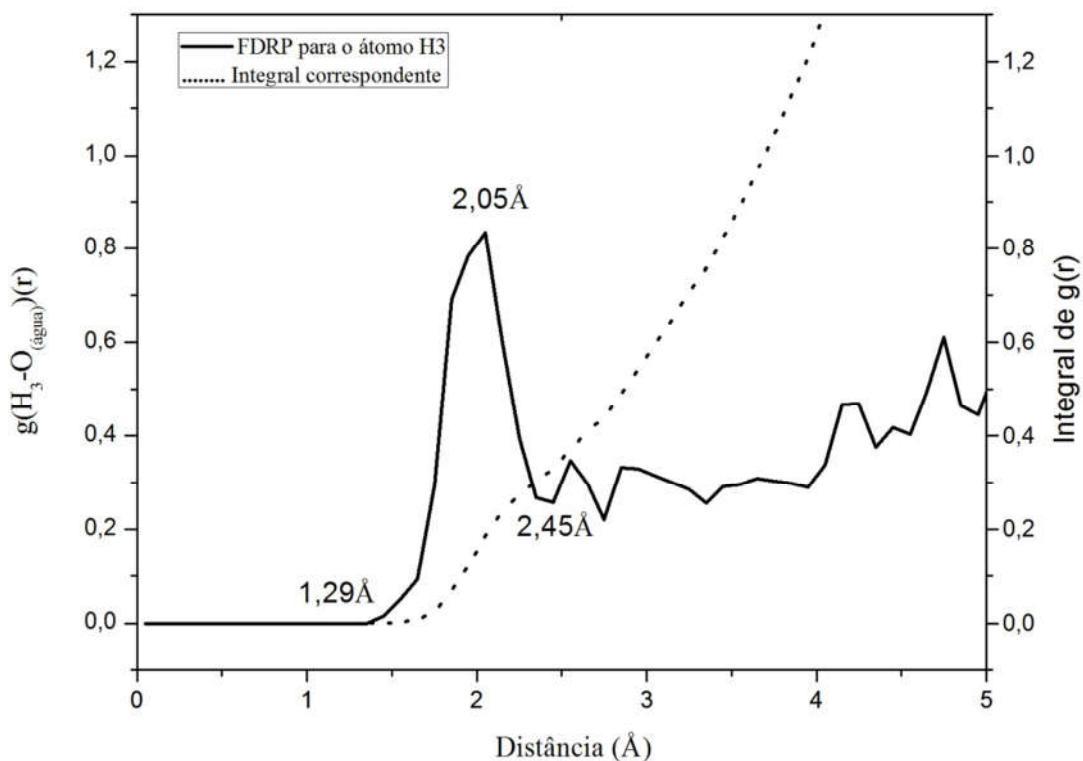


Figura 18 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H<sub>3</sub> do ritonavir. Nota-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,29 a 2,45 Å com o máximo da distribuição em 2,05 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico.

Pode-se observar na Figura 19 um pico bem definido localizado na faixa 1,52 – 2,95 Å, com valor máximo da distribuição em 2,05 Å. Em média essa primeira esfera de hidratação, possui 0,73 moléculas de água, mostrando que houve nessa região uma interação oportunista entre as moléculas de água e o átomo H<sub>4</sub> do ritonavir.

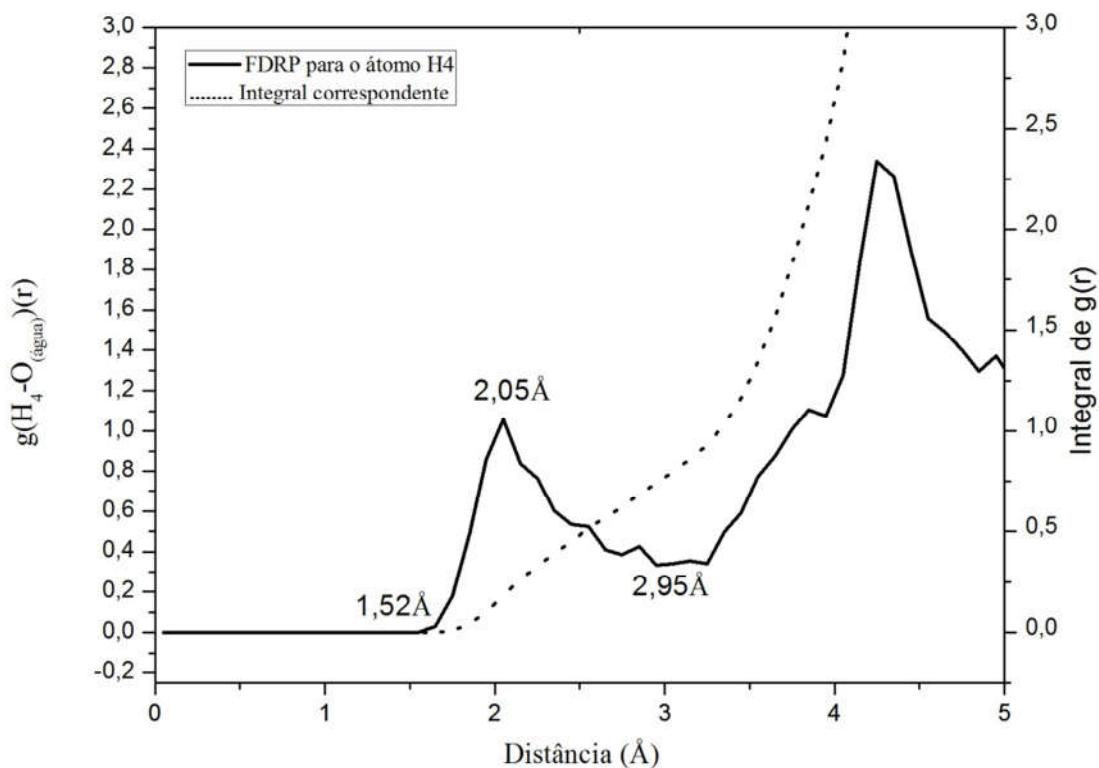


Figura 19 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H<sub>4</sub> do ritonavir. Observa-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,52 a 2,95 Å com o máximo da distribuição em 2,05 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico.

A Figura 20 torna evidente um pico bem definido localizado entre 1,71 – 3,26 Å, com valor máximo da distribuição em 2,45 Å. Em média essa primeira esfera de hidratação, possui 0,74 moléculas de água, comprovando a formação de ligação de hidrogênio entre moléculas de água e o átomo H<sub>38</sub> do ritonavir.

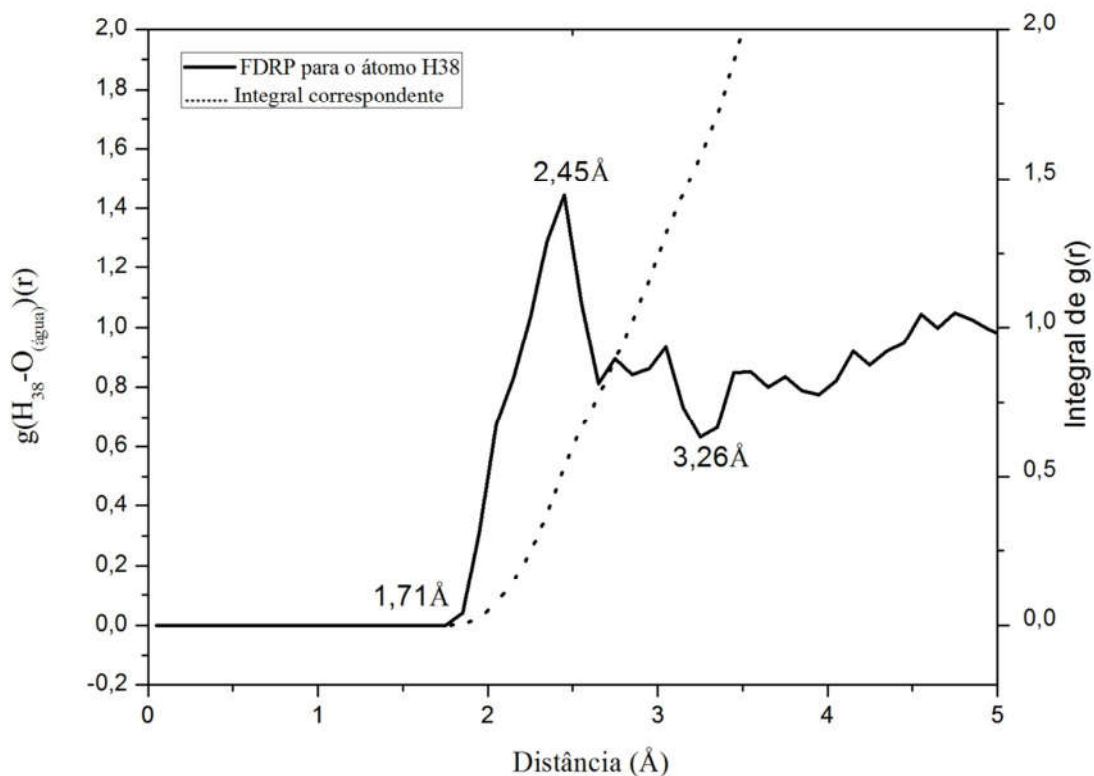


Figura 20 - FDRP das moléculas de água nas camadas de solvatação centradas no átomo H<sub>38</sub> do ritonavir. Observa-se uma camada de solvatação muito bem definida, estendendo-se de 1,71 a 3,26 Å com o máximo da distribuição em 2,45 Å. A integração da FDRP indicando o número de coordenação da primeira esfera de solvatação é mostrada em tracejado no gráfico.

### 4.3 TEMPO MÉDIO DE RESIDÊNCIA

O TMR, tempo Médio de Residência, aqui simbolizado pela letra  $\tau$ , é o valor médio do tempo em que uma partícula permanece num sistema monitorado. Para esse trabalho em específico ele pode ser descrito como o tempo no qual as moléculas de água interagem com o soluto por meio da coordenação. É calculado pelo produto entre o número médio de moléculas de água na camada observada  $n$  e o tempo total de simulação  $ps$ , dividido pelo número de eventos de troca  $N$  (MARTINS, 2012).

Impey e colaboradores (1983) relatam que o tempo de 0,5 ps é o mais adequado para medir-se a difusão de moléculas para que haja troca entre exterior e interior da primeira camada de solvatação, pois esse tempo corresponde ao tempo de vida médio de uma ligação de hidrogênio no solvente. Esse tempo é calculado assim que um átomo entra na primeira camada de solvatação do átomo objeto de estudo até o momento em que ele sai dessa região do espaço. No presente trabalho o TMR foi calculado pelo método direto, através do programa gqtea, para os átomos mais afetados pelo efeito da solvatação do ritonavir.

Na Tabela 5 estão detalhados os tempos médios de residência, a frequência de troca entre as moléculas de água e o número de coordenação para os sítios O<sub>326</sub>, O<sub>327</sub>, O<sub>329</sub>, O<sub>330</sub>, N<sub>324</sub>, N<sub>325</sub>, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, e H<sub>38</sub> da primeira camada de solvatação do ritonavir.

Tabela 5 - Tempo médio de residência, frequência de troca e número de coordenação para os sítios O<sub>326</sub>, O<sub>327</sub>, O<sub>329</sub>, O<sub>330</sub>, N<sub>324</sub>, N<sub>325</sub>, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> e H<sub>38</sub> da primeira camada de hidratação do ritonavir.

Sítio do ritonavir	TMR ( $\tau$ em ps)	Frequência de troca N (molécula/ps)	Número de coordenação n (molécula)
O <sub>326</sub>	0,276	2,53	1,11
O <sub>327</sub>	0,715	0,59	0,48
O <sub>329</sub>	0,844	0,93	0,85
O <sub>330</sub>	1,036	2,61	1,97
N <sub>324</sub>	1,618	1,94	0,92
N <sub>325</sub>	1,205	1,68	0,87
H <sub>1</sub>	1,125	0,84	0,97
H <sub>3</sub>	0,082	2,36	0,30
H <sub>4</sub>	0,094	3,96	0,73
H <sub>38</sub>	0,112	6,99	0,74

Os dados da Tabela 5 indicam que houve fortes interações entre os sítios hidrofílicos do ritonavir e as moléculas de água, as interações mais evidentes

foram nos sítios O<sub>330</sub> e O<sub>326</sub> que apresentaram número de coordenação de 1,97 e 1,11 respectivamente.

A Tabela 6 ilustra a região da primeira camada de solvatação do ritonavir adotados para o cálculo do tempo médio de residência sendo  $r_{\min}$  e  $r_{\max}$  o início e o fim da primeira esfera de hidratação respectivamente.

Tabela 6 - Valores de  $r_{\min}$  e  $r_{\max}$  para os sítios O<sub>326</sub>, O<sub>327</sub>, O<sub>329</sub>, O<sub>330</sub>, N<sub>324</sub>, N<sub>325</sub>, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> e H<sub>38</sub> da primeira camada de solvatação do ritonavir.

Sítio do ritonavir	Distância em Angstroms			
	$r_{\min}$ (H <sub>água</sub> )	$r_{\max}$ (H <sub>água</sub> )	$r_{\min}$ (O <sub>água</sub> )	$r_{\max}$ (O <sub>água</sub> )
O <sub>326</sub>	1,24	2,63	-	-
O <sub>327</sub>	1,27	2,56	-	-
O <sub>329</sub>	1,39	2,54	-	-
O <sub>330</sub>	1,28	2,55	-	-
N <sub>324</sub>	1,41	2,44	-	-
N <sub>325</sub>	1,34	2,66	-	-
H <sub>1</sub>	-	-	1,22	2,53
H <sub>3</sub>	-	-	1,29	2,45
H <sub>4</sub>	-	-	1,52	2,95
H <sub>38</sub>	-	-	1,71	3,26

#### 4.3.1 TMR e Número de Coordenação para os Átomos O<sub>326</sub>, O<sub>327</sub>, O<sub>329</sub> e O<sub>330</sub>

Ao avaliar a Tabela 5 percebe-se que, a primeira camada de solvatação do átomo O<sub>326</sub> do ritonavir possui em média 1,11 moléculas de água, através da Figura 21 nota-se que o número de moléculas presentes nessa primeira esfera de hidratação varia entre 0 a 2. Um total de 6 átomos entraram e saíram dessa região ao longo da dinâmica. O átomo H<sub>109</sub> da água permaneceu nessa região durante quase toda a simulação, totalizando 10,81 ps com 9 trocas, o que nos dá um TMR de 1,20 ps. Em alguns momentos o H<sub>109</sub> compartilhou espaço

com o H<sub>53</sub> da água que se situou na primeira camada de solvatação do sítio O<sub>326</sub> do ritonavir por 1,24 ps com 10 trocas e TMR de 0,12 ps. Nota-se também a presença nessa região do átomo H<sub>49</sub>, que interagiu com esse sítio por 0,81 ps com 4 trocas e TMR de 0,20 ps. A permanência do hidrogênio H<sub>109</sub> no sítio O<sub>326</sub> durante praticamente toda a simulação, o alto valor de TMR para esse átomo e a baixa frequências de trocas do mesmo sugerem forte interação de hidrogênio do átomo H<sub>109</sub> do solvente com o sítio O<sub>326</sub> do ritonavir. Átomos que permaneceram menos que 0,5 ps na camada de solvatação foram desconsiderados.

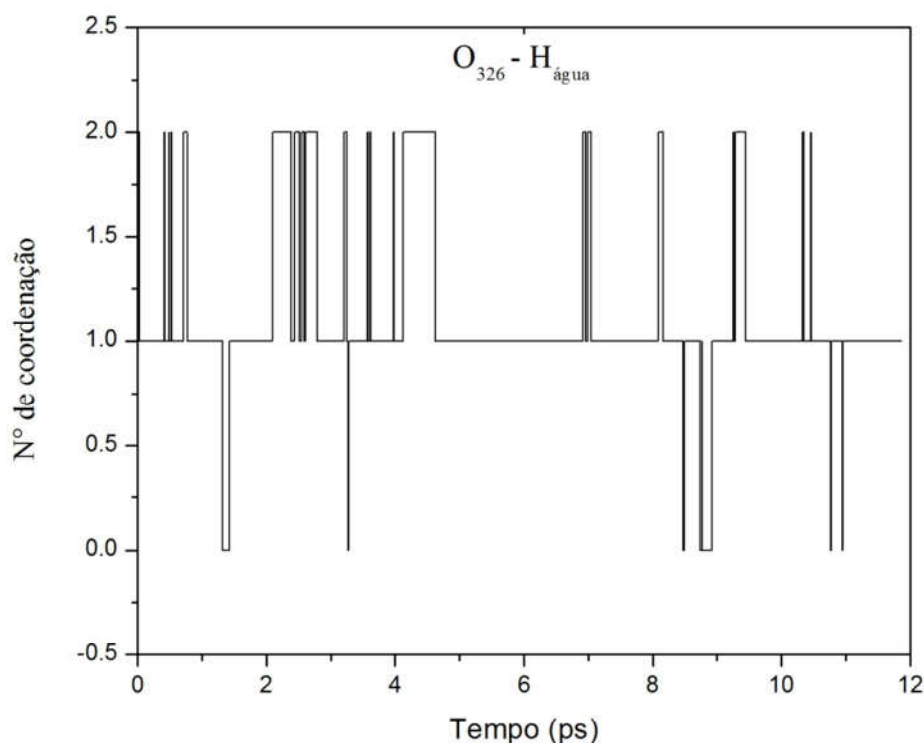


Figura 21 - TMR entre O<sub>326</sub> (ritonavir) com todos os H (água) na primeira camada de solvatação.

A forte interação do O<sub>326</sub> do fármaco com os hidrogênios da água evidencia a capacidade que a hidroxila O<sub>326</sub>-H<sub>1</sub> do ritonavir tem de ser protonada, essa interação por ponte de hidrogênio é um fator crucial comum a

todos os inibidores de protease, pois essa hidroxila livre é capaz de mimetizar a água do sistema biológico, fazendo com que a protease se ligue nesse sítio do medicamento ao invés de se ligar à água presente nas células, enquanto que o restante da cadeia do ritonavir se encaixa nas fendas da enzima, esse mecanismo é capaz de inibir a ação da protease e evitar que proteínas maiores sejam clivadas em moléculas menores para formação e maturação do vírus.

A Figura 22 ilustra as distâncias entre o átomo  $O_{326}$  do ritonavir e os hidrogênios da água que sofreram interação com esse sítio em função do tempo de simulação.

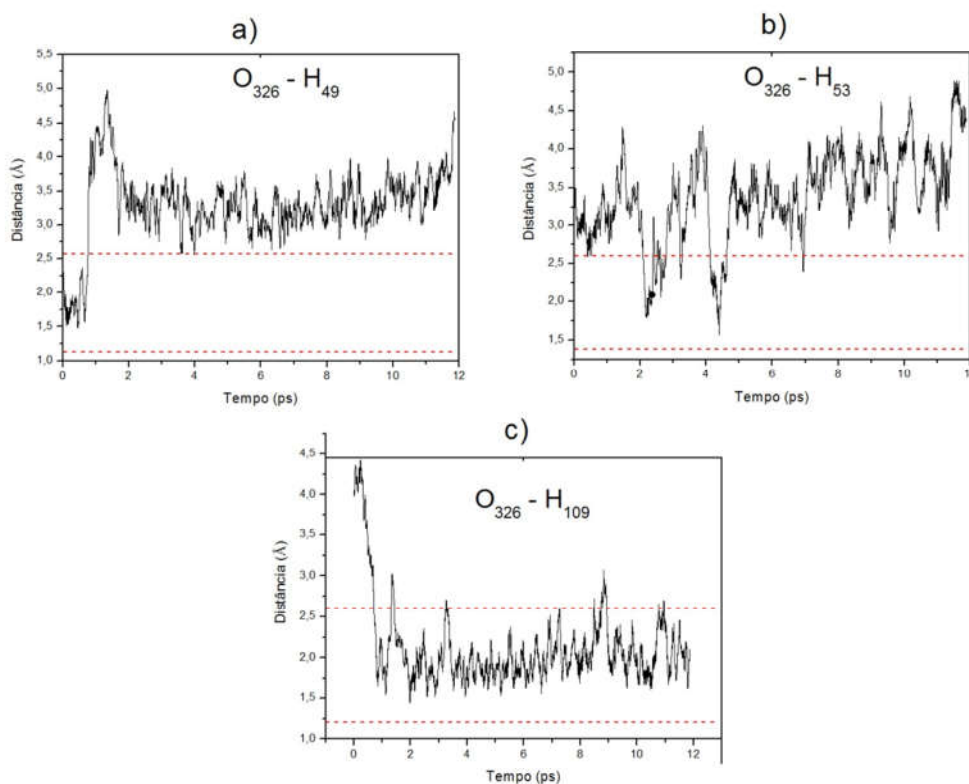


Figura 22 - a) Distância de ligação entre o átomo  $O_{326}$  do ritonavir e o átomo  $H_{49}$  do solvente. b) Distância de ligação entre o átomo  $O_{326}$  do ritonavir e o átomo  $H_{53}$  do solvente. c) Distância de ligação entre o átomo  $O_{326}$  do ritonavir e o átomo  $H_{109}$  do solvente. Tracejados em vermelho representando o raio mínimo e raio máximo da primeira camada de solvatação do átomo  $O_{326}$ .



O Sítio O<sub>327</sub> possui em média 0,48 moléculas de água em sua primeira camada de hidratação, conforme pode ser observado na Tabela 5. Nota-se a partir da Figura 23 que nessa região o número de moléculas de água presentes varia entre 0 a 2 com um total de 2 átomos entrando e saindo dessa camada até o tempo de 6 ps da dinâmica. O átomo H<sub>65</sub> da água permaneceu nessa região durante 5,67 ps com 4 trocas, o que nos dá um TMR de 1,42 ps. A baixa frequências de trocas desse átomo e seu alto valor de TMR sugerem interação de hidrogênio entre ele e o sítio O<sub>327</sub> do ritonavir. Átomos que permaneceram menos que 0,5 ps na camada de solvatação foram desconsiderados.

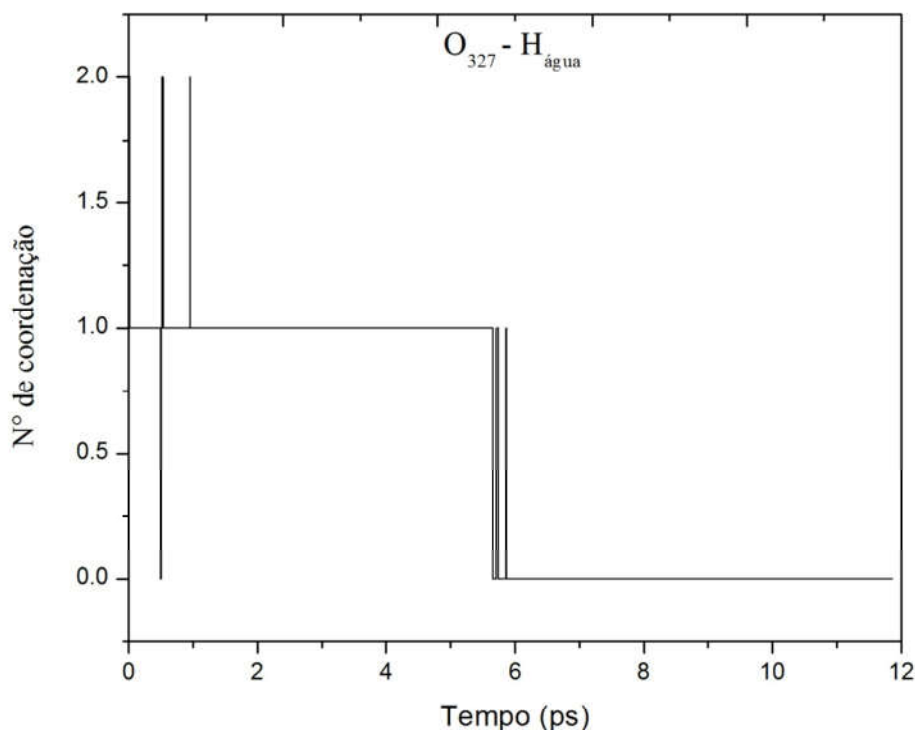


Figura 23 - TMR entre O<sub>327</sub> (ritonavir) com todos os H (água) na primeira camada de solvatação.

Segundo a Tabela 5 a primeira camada de solvatação do átomo O<sub>329</sub> do ritonavir possui em média 0,85 moléculas de água, percebe-se através da Figura

24 que o número de moléculas presentes nessa primeira esfera de hidratação varia entre 0 a 2. Um total de 3 átomos entraram e saíram dessa região ao longo da dinâmica. O átomo H<sub>65</sub> da água permaneceu nessa região por 6,01 ps com 4 trocas, o que nos dá um TMR de 1,50 ps. Em alguns momentos o H<sub>65</sub> compartilhou espaço com o H<sub>66</sub> da água que se situou na primeira camada de solvatação do sítio O<sub>329</sub> do ritonavir por 4,07 ps com 4 trocas e TMR de 1,02 ps. Ambos os hidrogênios citados pertencem a mesma molécula de água, havendo portanto a alternância da interação entre um hidrogênio e outro. A alternância dos hidrogênios H<sub>65</sub> e H<sub>66</sub> no sítio O<sub>329</sub> durante praticamente toda a simulação, o alto valor de TMR's para esses átomos e a baixa frequências de trocas indicam forte interação de hidrogênio entre o sítio O<sub>329</sub> e os átomos H<sub>65</sub> e H<sub>66</sub> da água. Átomos que permaneceram menos que 0,5 ps na camada de solvatação foram desconsiderados.

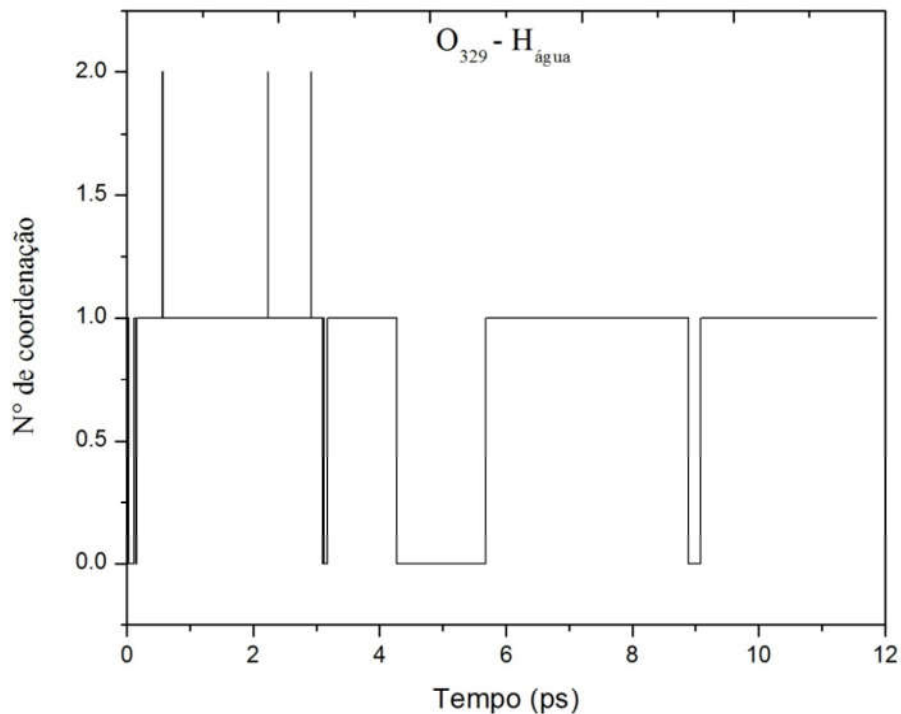


Figura 24 - TMR entre O<sub>329</sub> (ritonavir) com todos os H (água) na primeira camada de solvatação.

Avaliando os resultados da dinâmica molecular após a simulação computacional é possível visualizar uma coordenação entre uma molécula de água e os átomos O<sub>327</sub> e O<sub>329</sub> do ritonavir através dos hidrogênios H<sub>65</sub> e H<sub>66</sub>. Esse fenômeno pode ser observado na Figura 25. A interação de dois oxigênios do fármaco com os átomos de hidrogênio de uma mesma molécula de água do sistema solvatado forma uma ponte de ligantes, evidenciando a forte característica hidrofílica desse sítio na molécula em questão. Tal coordenação pode ser observada durante 5,07 ps, um tempo de simulação considerável.

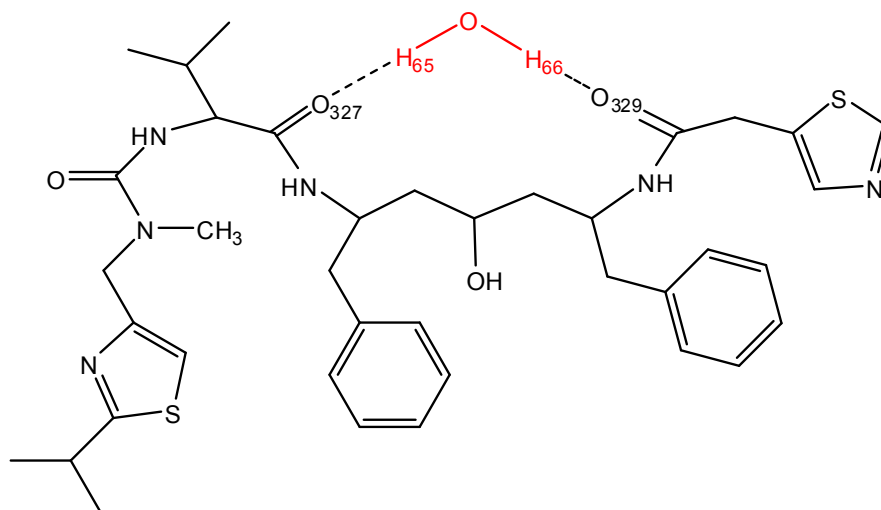


Figura 25 - Coordenação de ligação dos átomos O<sub>327</sub> e O<sub>329</sub> do ritonavir com uma molécula de água do sistema solvatado.

A ligação O<sub>327</sub>-H<sub>65</sub> apresentou uma distância média de 2,71 Å, variando de 1,39 a 4,55 Å. A ligação O<sub>329</sub>-H<sub>66</sub> apresentou uma distância média de 2,77 Å, variando de 1,51 a 3,94 Å.

A Figura 26 ilustra o número de residência do H<sub>65</sub> da água em torno do O<sub>327</sub> e O<sub>329</sub> do ritonavir. A partir desse gráfico podemos observar que até 5,67 ps o átomo H<sub>65</sub> da água estava fortemente ligado ao átomo O<sub>327</sub> do fármaco,

migrando posteriormente para o átomo O<sub>329</sub>. Essa preferência pelo O<sub>329</sub> se dá pela presença do grupo isopropila no carbono C<sub>290</sub>, próximo ao O<sub>327</sub>.

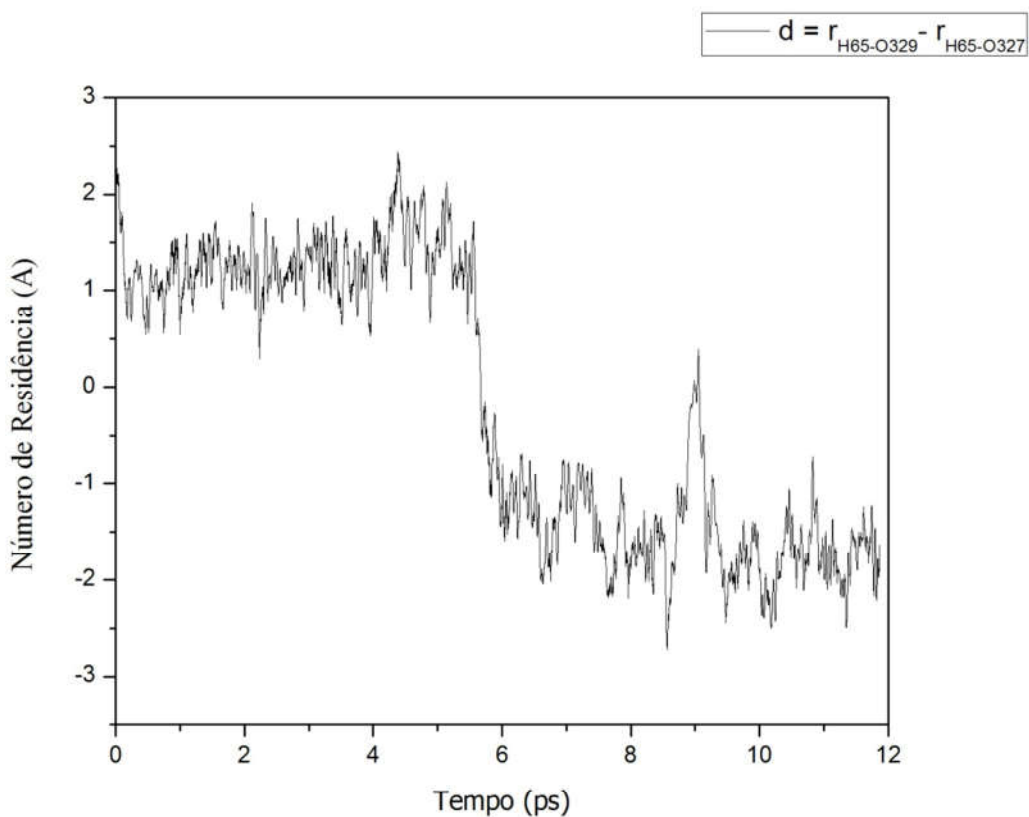


Figura 26 - Número de residência do átomo H<sub>65</sub> da água nos sítios O<sub>327</sub> e O<sub>329</sub> do ritonavir.

A Figura 27 mostra o número de residência do H<sub>66</sub> da água em torno do O<sub>327</sub> e O<sub>329</sub> do fármaco. A partir desse gráfico podemos observar que até 4,07 ps o átomo H<sub>66</sub> da água estava fortemente ligado ao átomo O<sub>329</sub> do fármaco, saindo e retornando à sua primeira camada de solvatação em seguida.

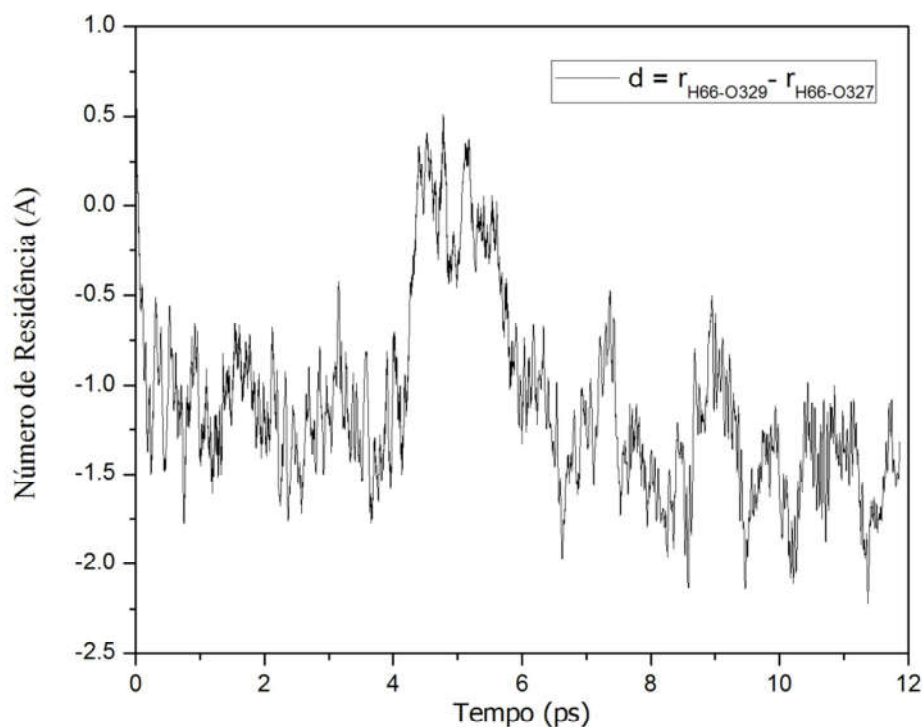


Figura 27 - Número de residência do átomo H<sub>65</sub> da água nos sítios O<sub>327</sub> e O<sub>329</sub> do ritonavir.

O Sítio O<sub>330</sub> possui em média 1,97 moléculas de água em sua primeira camada de hidratação, conforme Tabela 5. A Figura 28 ilustra que nessa região o número de moléculas de água presentes varia entre 1 a 3 com um total de 7 átomos entrando e saindo dessa camada durante a dinâmica. Os átomos que mais interagiram nesse sítio foram: H<sub>55</sub>, H<sub>60</sub>, H<sub>75</sub>, H<sub>76</sub> e H<sub>222</sub>. O hidrogênio H<sub>55</sub> da água permaneceu nessa região durante 7,09 ps com 6 trocas, o que nos dá um TMR de 1,18 ps. O hidrogênio H<sub>60</sub> esteve nessa região durante 2,24 ps com 1 troca, o que nos dá um TMR de 2,24 ps. O hidrogênio H<sub>75</sub> da água permaneceu nessa região durante 5,67 ps com 7 trocas, o que nos dá um TMR de 0,81 ps. O átomo H<sub>76</sub> da água interagiu nesse sítio durante 3,06 ps com 9 trocas, culminando em um TMR de 0,34 ps, já o átomo H<sub>222</sub> permaneceu na primeira esfera de hidratação do ritonavir por 4,62 ps realizando 2 trocas

com um TMR de 2,31 ps. Átomos que permaneceram menos que 0,5 ps na camada de solvatação foram desconsiderados.

O valor considerável de TMR nesse sítio e a presença constante de átomos de hidrogênio nessa região indica que ela é bastante suscetível à interação com o solvente.

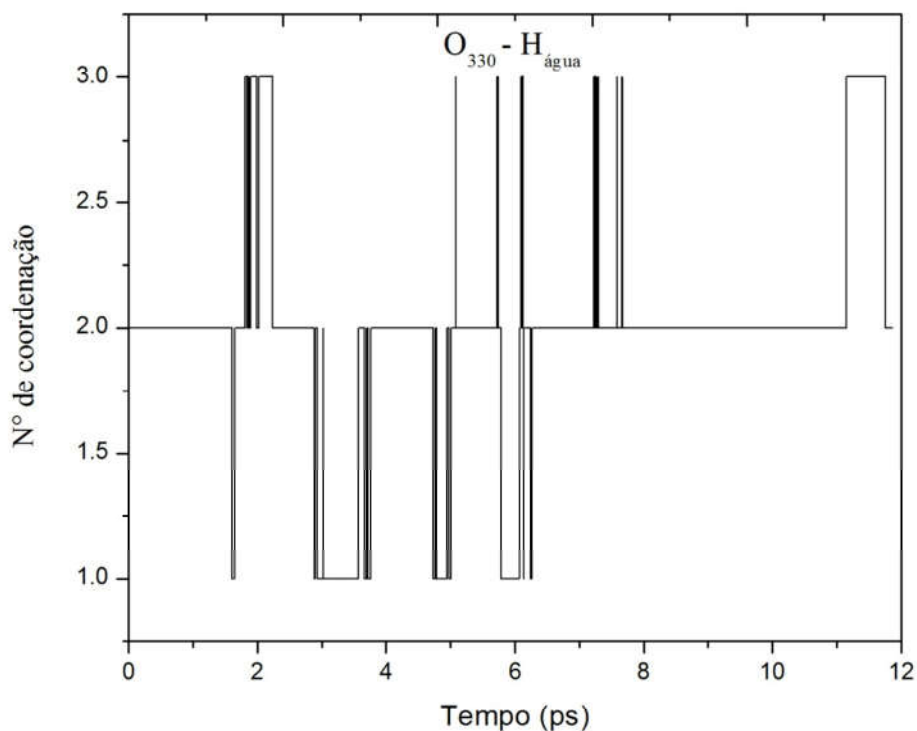


Figura 28 - TMR entre O<sub>330</sub> (ritonavir) com todos os H (água) na primeira camada de solvatação.

A Figura 29 ilustra as distâncias entre o átomo O<sub>330</sub> do ritonavir e os hidrogênios da água que sofreram interação com esse sítio em função do tempo de simulação.

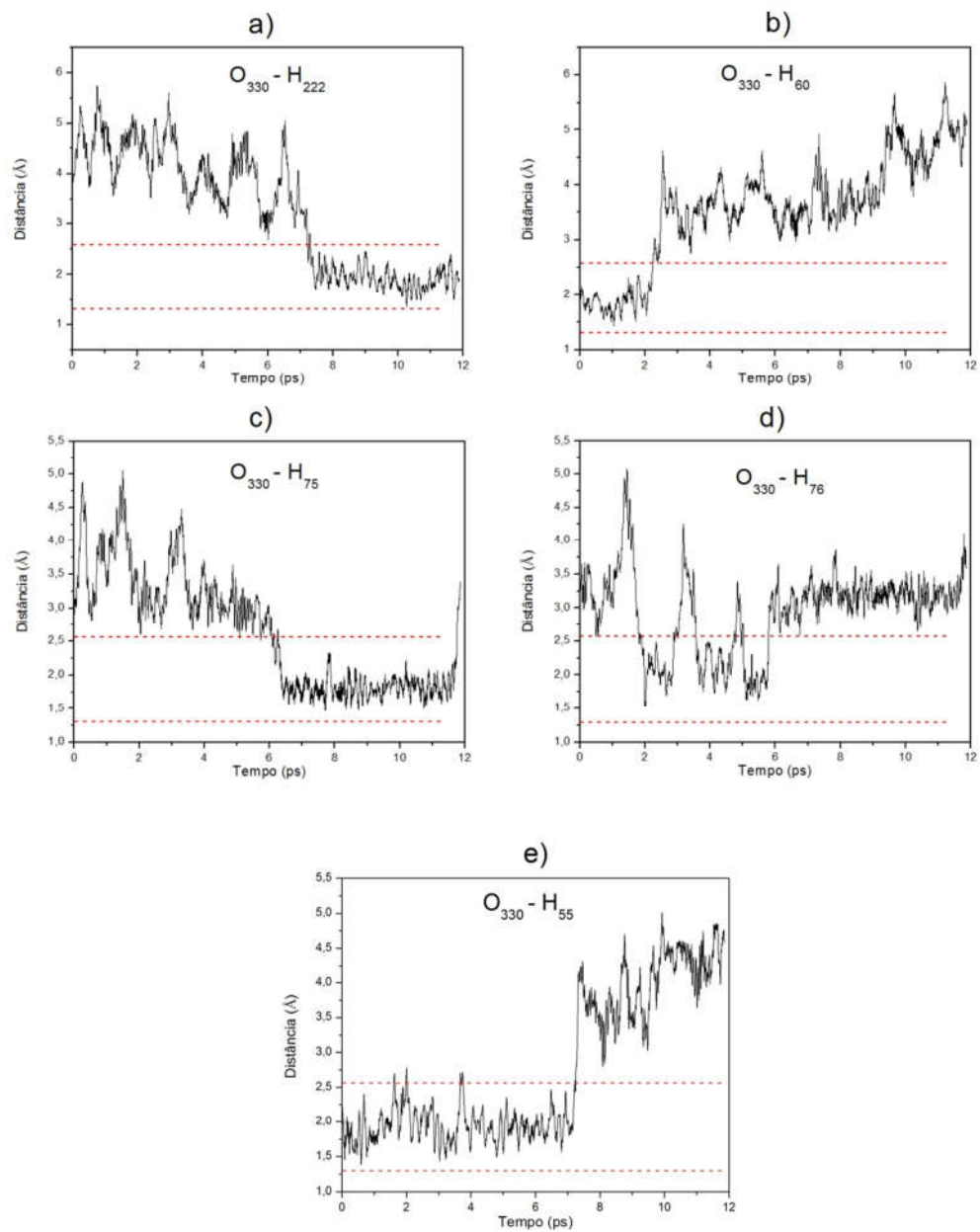


Figura 29 - a) Distância de ligação entre o átomo O<sub>330</sub> do ritonavir e o átomo H<sub>222</sub> do solvente. b) Distância de ligação entre o átomo O<sub>330</sub> do ritonavir e o átomo H<sub>60</sub> do solvente. c) Distância de ligação entre o átomo O<sub>330</sub> do ritonavir e o átomo H<sub>75</sub> do solvente. d) Distância de ligação entre o átomo O<sub>330</sub> do ritonavir e o átomo H<sub>76</sub> do solvente. e) Distância de ligação entre o átomo O<sub>330</sub> do ritonavir e o átomo H<sub>55</sub> do solvente. Tracejados em vermelho representando o raio mínimo e raio máximo da primeira camada de solvatação do átomo O<sub>330</sub>.

### 4.3.2 TMR e Número de Coordenação para os Átomos N<sub>324</sub> e N<sub>325</sub>

Avaliando-se a Tabela 5 percebe-se que, a primeira camada de solvatação do átomo N<sub>324</sub> do ritonavir possui em média 0,92 moléculas de água, através da Figura 30 nota-se que o número de moléculas presentes nessa primeira esfera de hidratação varia entre 0 a 2. Um total de 3 átomos entraram e saíram dessa região ao longo da dinâmica. O átomo H<sub>174</sub> da água permaneceu nessa região durante a maior parte da simulação, totalizando 9,33 ps com 2 trocas, o que nos dá um TMR de 4,66 ps. Em alguns momentos o H<sub>174</sub> compartilhou espaço com o H<sub>95</sub> da água que se situou na primeira camada de solvatação do sítio N<sub>324</sub> do ritonavir por 0,87 ps com 6 trocas e TMR de 0,15 ps. Nota-se também a presença nessa região do átomo H<sub>131</sub>, que interagiu com esse sítio por 0,67 ps com 15 trocas e TMR de 0,04 ps. A permanência do hidrogênio H<sub>174</sub> no sítio N<sub>324</sub> durante praticamente toda a simulação, o alto valor de TMR para esse átomo e a baixa frequências de trocas do mesmo sugerem forte interação de hidrogênio do átomo H<sub>174</sub> do solvente com o sítio N<sub>324</sub> do ritonavir.



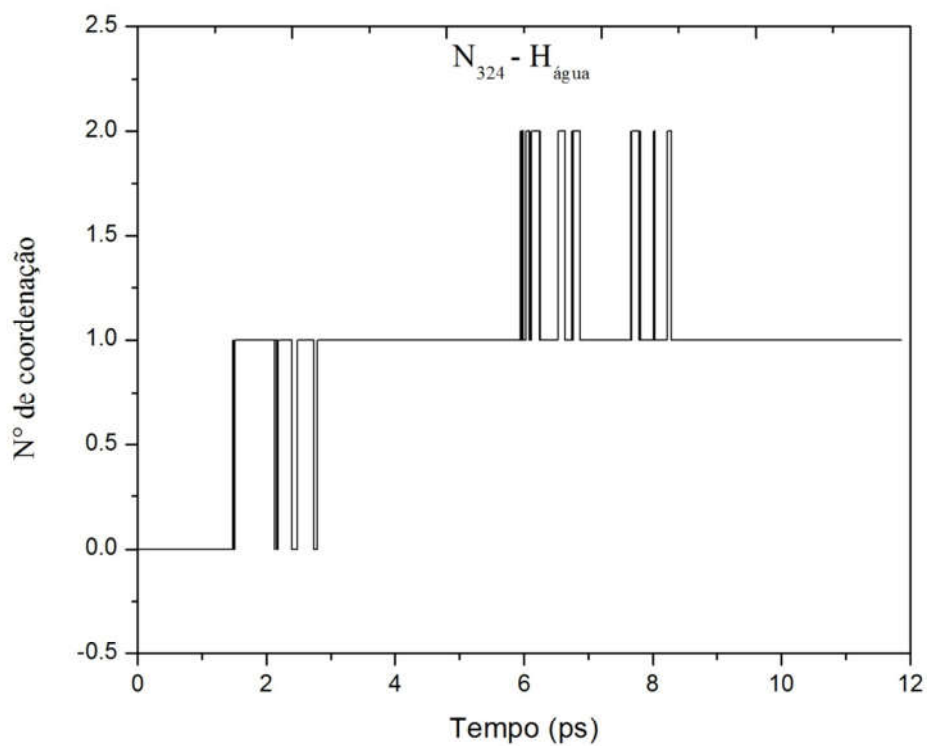


Figura 30 - TMR entre N<sub>324</sub> (ritonavir) com todos os H (água) na primeira camada de solvatação.

A Figura 31 ilustra as distâncias entre o átomo N<sub>324</sub> do ritonavir e os hidrogênios da água que sofreram interação com esse sítio em função do tempo de simulação.

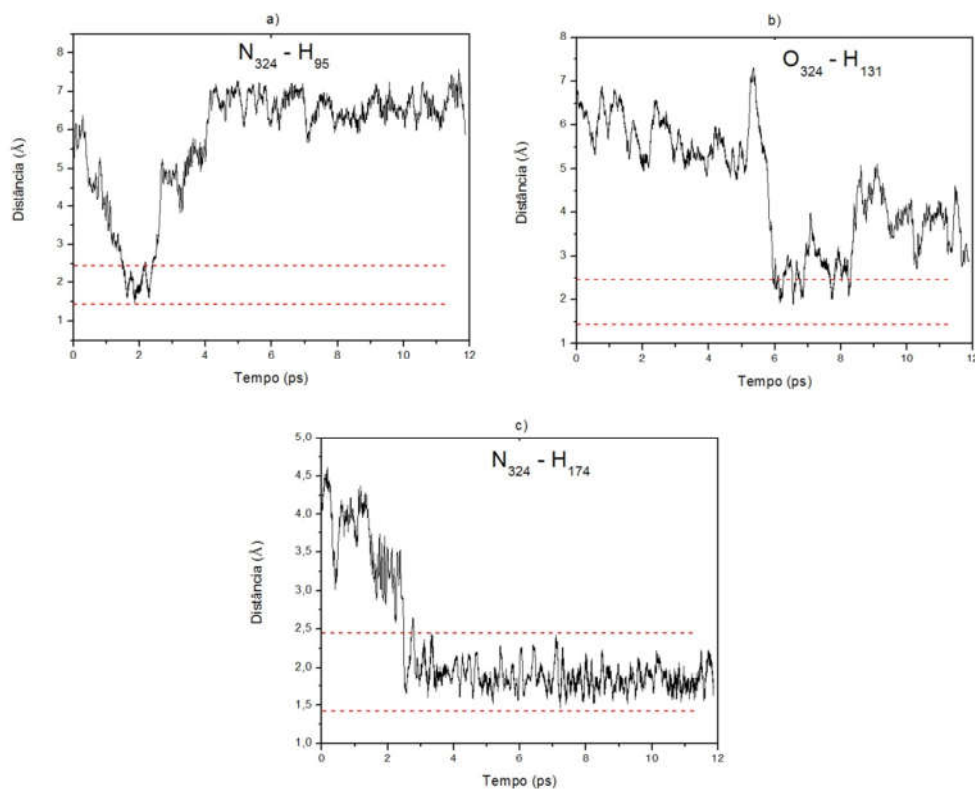


Figura 31 - a) Distância de ligação entre o átomo N<sub>324</sub> do ritonavir e o átomo H<sub>95</sub> do solvente. b) Distância de ligação entre o átomo N<sub>324</sub> do ritonavir e o átomo H<sub>131</sub> do solvente. c) Distância de ligação entre o átomo N<sub>324</sub> do ritonavir e o átomo H<sub>174</sub> do solvente. Tracejados em vermelho representando o raio mínimo e raio máximo da primeira camada de solvatação do átomo N<sub>324</sub>.

Segundo a Tabela 5 a primeira camada de solvatação do átomo N<sub>325</sub> do ritonavir possui em média 0,87 moléculas de água, percebe-se através da Figura 32 que o número de moléculas presentes nessa primeira esfera de hidratação varia entre 0 a 2. Um total de 7 átomos entraram e saíram dessa região ao longo da dinâmica. O átomo H<sub>51</sub> da água permaneceu nessa região por 1,34 ps com 2 trocas, o que nos dá um TMR de 0,67 ps. O hidrogênio H<sub>77</sub> da água se situou na primeira camada de solvatação do sítio N<sub>325</sub> do ritonavir por 0,85 ps com 8 trocas e TMR de 0,11 ps. O átomo H<sub>78</sub> da água permaneceu no sítio do N<sub>325</sub> do ritonavir por 7,32 ps, após ter adentrado a esfera de solvatação do sítio N<sub>325</sub> do ritonavir esse átomo permaneceu nesse espaço durante todo o tempo da

simulação, indicando a presença de interação permanente entre o  $N_{325}$  do ritonavir e o hidrogênio  $H_{78}$  do solvente. O átomo  $H_{160}$  da água permaneceu nessa região da primeira solvatação por 0,62 ps com 6 trocas, o que nos dá um TMR de 0,10 ps. Átomos que permaneceram menos que 0,5 ps na camada de solvatação foram desconsiderados.

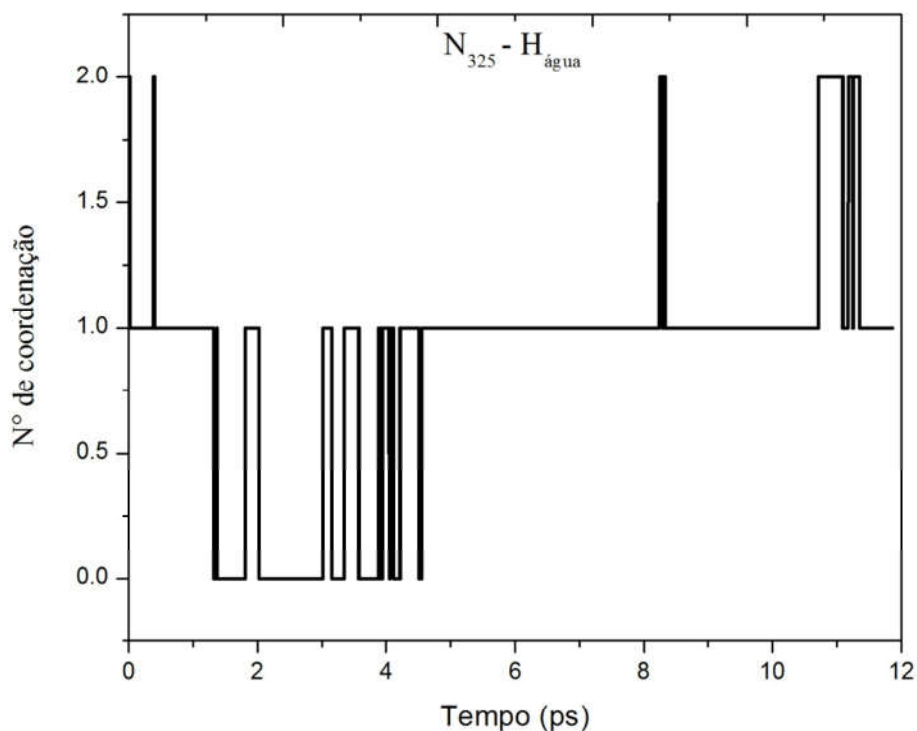


Figura 32 - TMR entre  $N_{325}$  (ritonavir) com todos os H (água) na primeira camada de solvatação.

A Figura 33 mostra as distâncias entre o átomo  $N_{325}$  do ritonavir e os hidrogênios da água que sofreram interação com esse sítio em função do tempo de simulação.

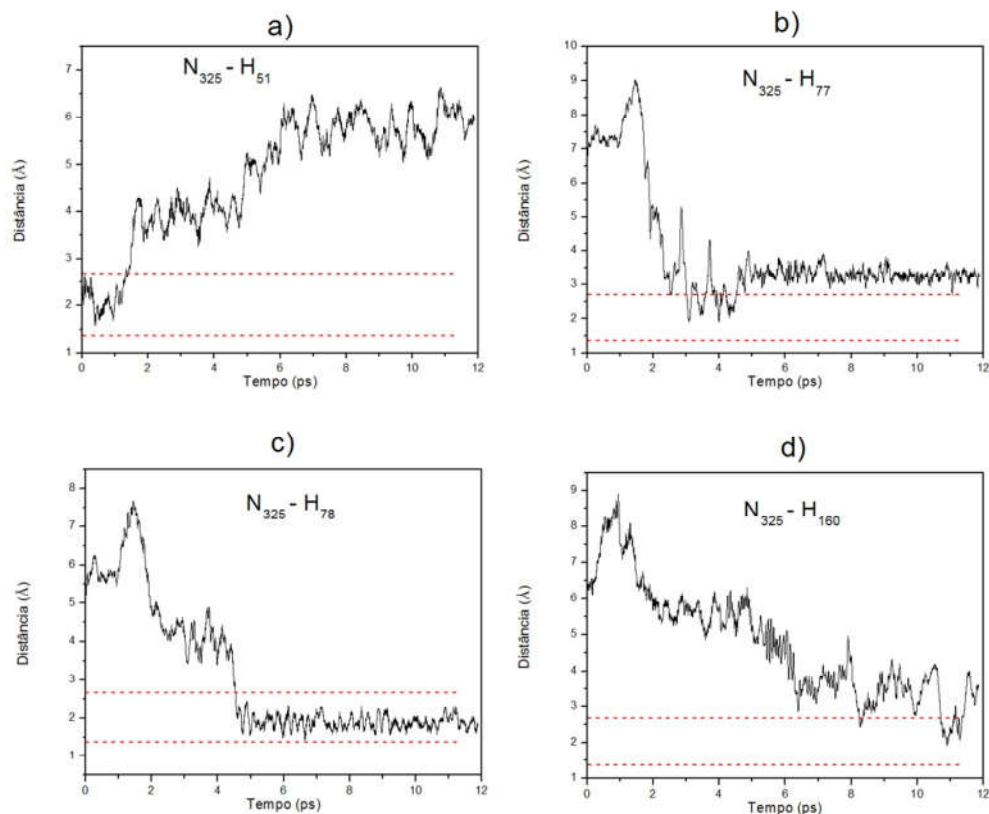


Figura 33 - a) Distância de ligação entre o átomo  $N_{325}$  do ritonavir e o átomo  $H_{51}$  do solvente. b) Distância de ligação entre o átomo  $N_{325}$  do ritonavir e o átomo  $H_{77}$  do solvente. c) Distância de ligação entre o átomo  $N_{325}$  do ritonavir e o átomo  $H_{78}$  do solvente. d) Distância de ligação entre o átomo  $N_{325}$  do ritonavir e o átomo  $H_{160}$  do solvente. Tracejados em vermelho representando o raio mínimo e raio máximo da primeira camada de solvatação do átomo  $N_{325}$ .

### 4.3.3 TMR e Número de Coordenação para os Átomos $H_1$ , $H_3$ , $H_4$ e $H_{38}$

Ao avaliar a Tabela 5 percebe-se que, a primeira camada de solvatação do átomo  $H_1$  do ritonavir possui em média 0,97 moléculas de água, através da Figura 34 nota-se que o número de moléculas presentes nessa primeira esfera de hidratação varia entre 0 a 2. Sendo que uma molécula permanece todo o tempo da simulação nesse sítio. Um total de 3 átomos de oxigênio entraram e saíram dessa região ao longo da dinâmica. O átomo  $O_{331}$  da água permaneceu nessa região por 8,08 ps com 4 trocas, o que nos dá um TMR de 2,02 os sendo

o átomo que mais residiu nesse esfera de hidratação. O  $O_{333}$  se situou na primeira camada de solvatação do sítio  $H_1$  do ritonavir por 1,52 ps com 4 trocas e TMR de 0,38 ps. Nota-se também a presença nessa região do átomo  $O_{395}$ , que interagiu com esse sítio por 1,95 ps com 2 trocas e TMR de 0,97 ps. A permanência do oxigênio  $O_{331}$  no sítio  $H_1$  durante a maior parte da simulação, o alto valor de TMR para esse átomo e a baixa frequências de trocas do mesmo sugerem forte interação de hidrogênio do átomo  $O_{331}$  do solvente com o sítio  $H_1$  do ritonavir.

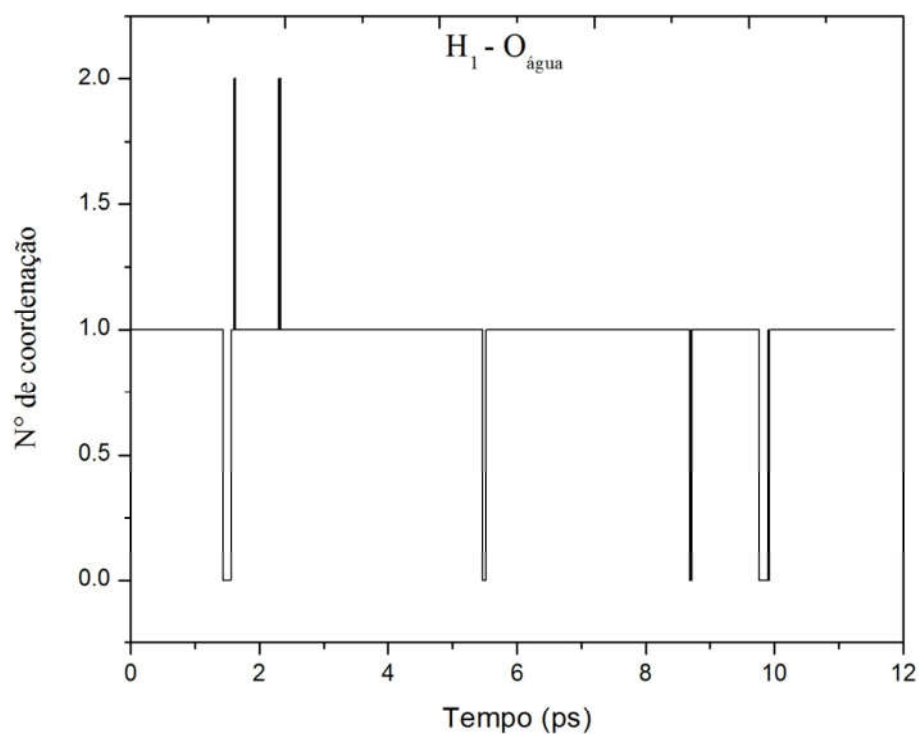


Figura 34 - TMR entre  $H_1$  (ritonavir) com todos os O (água) na primeira camada de solvatação.

A Figura 35 ilustra as distâncias entre o átomo  $H_1$  do ritonavir e os hidrogênios da água que sofreram interação com esse sítio em função do tempo de simulação.

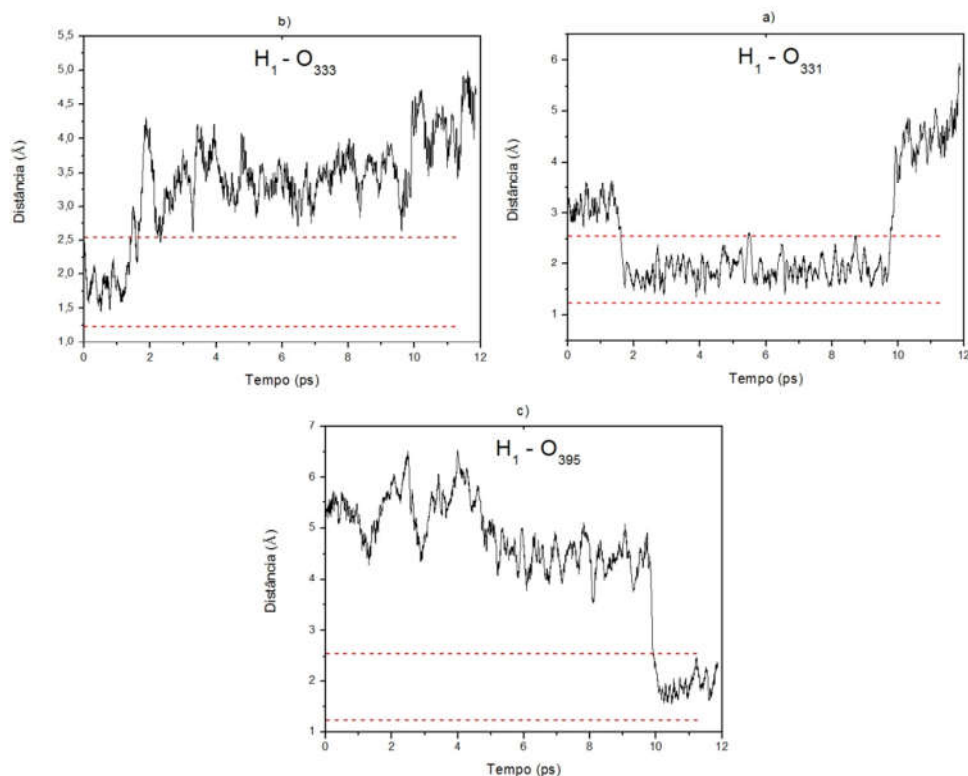


Figura 35 - a) Distância de ligação entre o átomo O<sub>326</sub> do ritonavir e o átomo H<sub>49</sub> do solvente. b) Distância de ligação entre o átomo O<sub>326</sub> do ritonavir e o átomo H<sub>53</sub> do solvente. c) Distância de ligação entre o átomo O<sub>326</sub> do ritonavir e o átomo H<sub>109</sub> do solvente. Tracejados em vermelho representando o raio mínimo e raio máximo da primeira camada de solvatação do átomo H<sub>1</sub>.

O Sítio H<sub>3</sub> possui em média 0,30 moléculas de água em sua primeira camada de hidratação, conforme pode ser observado na Tabela 5. Nota-se a partir da Figura 36 que nessa região o número de moléculas de água presentes varia entre 0 a 1 com um total de 2 átomos entrando e saindo dessa camada durante a dinâmica. O átomo O<sub>335</sub> da água permaneceu nessa região durante 3,50 ps com 24 trocas, o que nos dá um TMR de 0,15 ps. A alta frequências de trocas desse átomo e seu baixo valor de TMR sugerem uma fraca interação de hidrogênio entre ele e o sítio H<sub>3</sub> do ritonavir. Átomos que permaneceram menos que 0,5 ps na camada de solvatação foram desconsiderados.

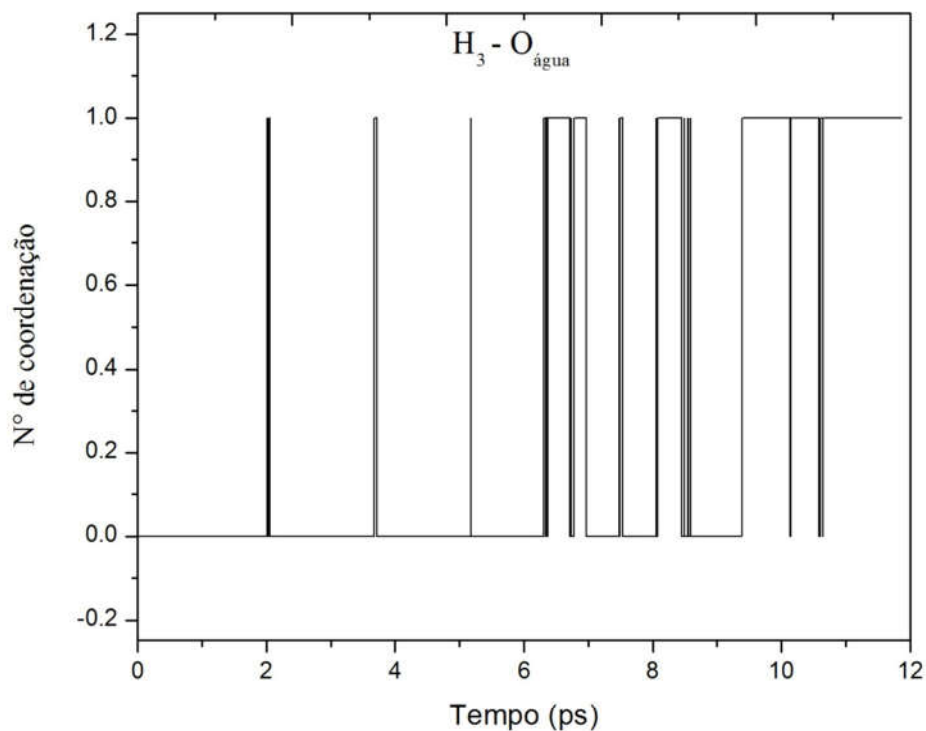


Figura 36 - TMR entre H<sub>3</sub> (ritonavir) com todos os O (água) na primeira camada de solvatação.

O Sítio H<sub>4</sub> possui em média 0,73 moléculas de água em sua primeira camada de hidratação, conforme Tabela 5. A Figura 37 ilustra que nessa região o número de moléculas de água presentes varia entre 0 a 2 com um total de 5 átomos entrando e saindo dessa camada durante a dinâmica. O átomo que mais interagiu nesse sítio foi o O<sub>367</sub> permanecendo nessa região durante 7,96 ps com 33 trocas, o que nos dá um TMR de 0,24. Átomos que permaneceram menos que 0,5 ps na camada de solvatação foram desconsiderados.

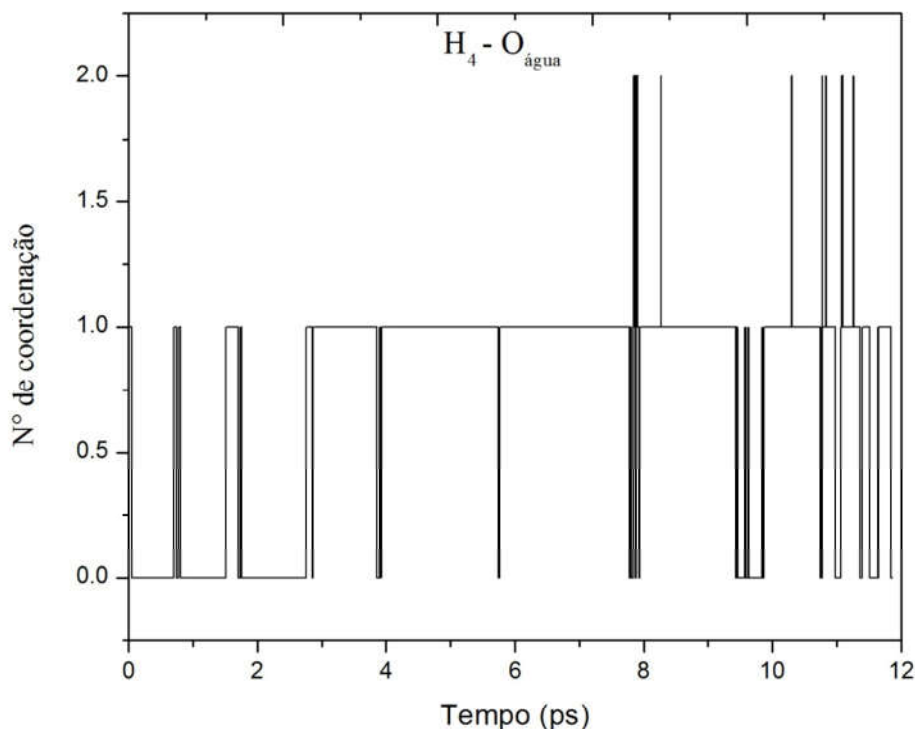


Figura 37 - TMR entre H<sub>4</sub> (ritonavir) com todos os O (água) na primeira camada de solvatação.

Avaliando-se a Tabela 5 percebe-se que, a primeira camada de solvatação do átomo H<sub>38</sub> do ritonavir possui em média 0,74 moléculas de água, através da Figura 38 nota-se que o número de moléculas presentes nessa primeira esfera de hidratação varia entre 0 a 2. Um total de 5 átomos entraram e saíram dessa região ao longo da dinâmica. O átomo O<sub>338</sub> da água permaneceu nessa região durante 0,53 ps com 23 trocas, o que nos dá um TMR de 0,02 ps. Nota-se também a presença nessa região do átomo O<sub>342</sub>, que interagiu com esse sítio por 7,72 ps com 55 trocas e TMR de 0,14 ps. A permanência do oxigênio O<sub>342</sub> no sítio H<sub>38</sub> durante a maior parte da simulação, indica a presença de interação de hidrogênio, no entanto o a alta frequências de trocas do mesmo contribuiu para diminuir o TMR desse sítio.



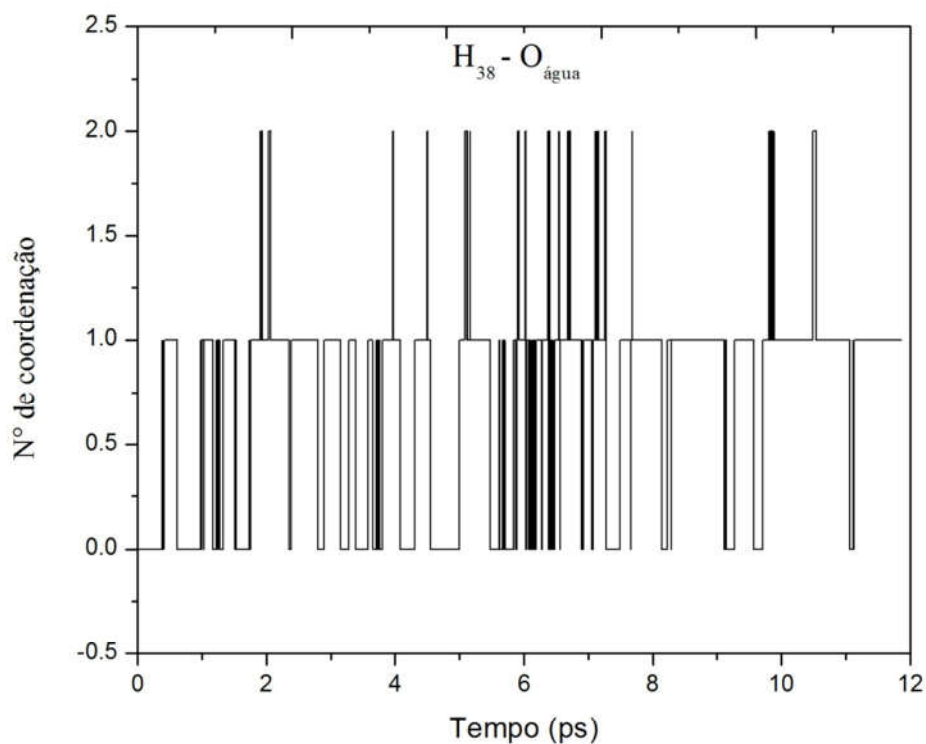


Figura 38 - TMR entre H<sub>38</sub> (ritonavir) com todos os O (água) na primeira camada de solvatação.

A Figura 39 ilustra as distâncias entre o átomo H<sub>38</sub> do ritonavir e os hidrogênios da água que sofreram interação com esse sítio em função do tempo de simulação.

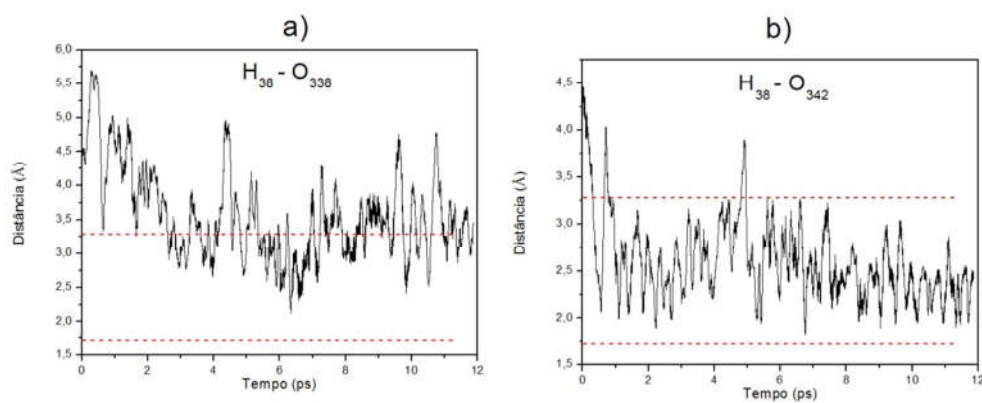


Figura 39 - a) Distância de ligação entre o átomo H<sub>38</sub> do ritonavir e o átomo O<sub>338</sub> do solvente. b) Distância de ligação entre o átomo H<sub>38</sub> do ritonavir e o átomo O<sub>342</sub> do solvente. Tracejados em vermelho representando o raio mínimo e raio máximo da primeira camada de solvatação do átomo H<sub>38</sub>.

## 5. CONCLUSÕES

O estudo das propriedades geométricas do ritonavir via Dinâmica Molecular de Car-Parrinello se mostrou uma eficiente ferramenta computacional para se obter informações sobre o comportamento dos átomos desse fármaco. A Dinâmica foi realizada para a molécula no vácuo em caixa cúbica de 18Å e solvatada em uma caixa cúbica de 20Å contendo 117 moléculas de água, utilizando para tal os programas CPMD e QE respectivamente.

Foram calculados todas as distâncias de ligação e todos os ângulos da molécula, posteriormente esses resultados foram comparados com resultados obtidos para o ritonavir no vácuo.

Todas as possíveis interações com a água foram estudadas e os dados obtidos mostraram que a solvatação aquosa altera as propriedades geométricas da droga, agindo especialmente nos sítios hidrofílicos. Ao analisar a função de distribuição radial de pares da água centradas nos sítios O<sub>326</sub>, O<sub>327</sub>, O<sub>329</sub>, O<sub>330</sub>, N<sub>324</sub>, N<sub>325</sub>, H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, e H<sub>38</sub> e o tempo médio de residência da primeira esfera de solvatação desses átomos percebemos que houve a formação de ligações de hidrogênio do ritonavir com as moléculas de água circundantes. Essas ligações foram mais fortes nos sítios O<sub>326</sub>, O<sub>329</sub>, O<sub>330</sub>, N<sub>324</sub>, N<sub>325</sub> e H<sub>1</sub> do que nos sítios O<sub>327</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> e H<sub>38</sub>.

Considera-se que as ligações de hidrogênio são as mais importantes interações não-covalentes existentes nos sistemas biológicos, e é de suma importância o entendimento delas para compreendermos os variados aspectos da estrutura química e biológica dos fármacos, visto que a ação dos fármacos se dá em organismos que são constituídos por aproximadamente 65% de água. A dinâmica apresentada confirma que os grupos hidrofílicos do ritonavir

interagem fortemente com a água, podendo servir de base para futuros estudos acerca da farmacocinética do ritonavir e de outros fármacos.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBOTT. Norvir® (ritonavir). Disponível em <<http://www.norvir.com/>> Acesso Outubro de 2015.

AGUIAR, A. S. N.; CAMARGO, A. J.; OLIVEIRA, S. S. Dinâmica Molecular de Car-Parrinello. Processos Químicos, v. 3, p. 59, 2009.

AGUIAR, A. S. N. Simulação em dinâmica molecular de Car-Parrinello da interação do íon lítio no solvente dimetil carbonato. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual de Goiás (UEG). Anápolis, 2009.

ALLEN, M. P. Introduction to Molecular Dynamics Simulation. Centre for Scientific Computing and Department of Physics, University of Warwick. Coventry, U. K, 2004.

ALMEIDA, L. M. A. A. Aplicação de Funcionais Não Locais da Densidade a Sólidos, Superfícies e Agregados. Tese de Doutorado, Universidade de Aveiro, Departamento de Física, Aveiro, 2005.

ALTFELD, M.; WALKER, B.D. Acontecimentos imunológicos e virológicos durante uma infecção aguda pelo HIV. Setembro/2004. Disponível em <<http://hivmedicine.aidsportugal.com/acuteinf.htm>> Acesso em julho de 2015.

AMORIN, P. H. O. Caracterização térmica e estudo de polimorfismo de fármacos anti-hipertensivos da classe dos  $\beta$ -bloqueadores: Nadolol e Atenolol. Dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo, Instituto de Química de São Carlos. São Carlos 2012.

BAUER, J.; SPANTON, S.; HENRY, R.; QUICK, J.; DZIKI, W.; PORTER, W.; MORRIS, J. Ritonavir: an extraordinary example of conformational polymorphism, Pharm Res. 2001.

BLOCH, F. Über die Quantenmechanik der Elektronen em Kristallgittern. Zeitschrift für Physik. v. 52, p. 555-600, 1929.

BORGES, A. W. F. Estudo da estrutura eletrônica do RuCl<sub>2</sub> e RuCl<sub>3</sub> em solução aquosa utilizando dinâmica molecular de Car-Parrinello. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Goiás (UEG). Anápolis, 2011.

BUDAVARI, S. The Merck Index. 13th ed. New York, 2001. p. 1479.

BUGAY, D. Characterization of the solid state: spectroscopic techniques. *Advanced Drug Delivery Reviews*. v. 48, p. 43-65, 2001.

CAR, R.; PARRINELLO, M. Unified approach for molecular dynamics and density- functional theory. *Physical Review Letters*, v. 55, p. 2471, 1985.

CARDOSO, S. W.; TORRES, T.S.; OLIVEIRA, M. S.; GRINSZTEJN, B. Infecção pelo HIV e terapia antirretroviral em 2012. Laboratório de Retrovirologia, Escola Paulista de Medicina Universidade Federal São Paulo (UNIFESP). São Paulo, 2012.

CAMARGO, A. J. Estudo Químico-Quântico *Ab Initio* e Semi Empírico de Compostos Inorgânicos e Orgânicos com Possíveis Aplicações Tecnológicas. Tese de Doutorado, Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2001.

CARVALHO, C. V. M. Estudo da Hidratação do Paracetamol Usando a Dinâmica Molecular de Car-Parrinello. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual de Goiás (UEG). Anápolis, 2013.

CATÃO, A. J. L. Análise Conformacional de Amino Dissacarídeos Via Dinâmica Molecular de Car-Parrinello. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual de Goiás (UEG). Anápolis, 2015.

CHEN, X.; KEMPF, D. J.; LI, L.; SHAM, H. L.; VASAVANONDA, S.; WIDEBURG, N. E.; SALDIVAR, A.; MARSH, K. C.; McDONALD, E.; NORBECK, D. W. Synthesis and SAR Studies of Potent HIV Protease Inhibitors Containing Novel Dimethylphenoxy Acetates as P2 Ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. V. 13, p. 3657-3660, 2003.

CUSTÓDIO, R.; CUSTÓDIO M. R.; CREATTO E. J. Resolvendo a equação de Schrödinger utilizando procedimentos numéricos fundamentais. Quím. Nova vol. 35 n°. 10. São Paulo, 2012.

DIAS, C. L. Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para determinação do inibidor de protease ritonavir matéria-prima e cápsulas. Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS). Porto Alegre, 2006.

DIAZ, R. S. Infecção pelo HIV e terapia antirretroviral em 2012. Laboratório de Retrovirologia, Escola Paulista de Medicina Universidade Federal São Paulo (UNIFESP). São Paulo, 2012.

DRUGBANK, 2015. <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00503>> Acesso em Dezembro de 2015.

GRANT D.J.W.; BYRN S. R. Timely re-examination of drug polymorphism in pharmaceutical development and regulation. Adv Drug Deliv Rev. 2004;56:237-9.

GRIBBIN, J. "In Search of Schrödinger's Cat: Quantum Physics and Reality". Editado por Bantam Doubleday Dell, New York, USA. 1984.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th. New York: McGraw-Hill interamericana, 2001.

HABERMAS, J. L'espace public. Archéologie de la Publicité comme Dimmension Constitutive de la Société Bourgeoise. Paris, Payot, 1986.

HALEBLIAM J. M. W. Pharmaceutical applications of polymorphism. J Pharm Sci. 1969;58(8):911-29.

HAMANN, D. R.; SCHLÜTER, M.; CHIANG, C. Norm-conserving pseudopotentials. Physical Review Letters, v. 43, p. 1494, 1979.

HANDY, N. C.; YAMAGUCHI, Y.; SCHAEFER, H. F. The diagonal correction to the Born–Oppenheimer approximation: Its effect on the singlet–triplet splitting of CH<sub>2</sub> and other molecular effects. *Journal of Chemical Physics*, v. 84, p. 4481, 1986.

HUMPHREY, W.; DALKE, A.; SCHULTEN, K. VMD - Visual Molecular Dynamics. *Journal of Molecular Graphics*, v. 14, p. 33, 1996.

KING, J.R.; KIMBERLIN, D.W.; ALDROVANDI, G.M.; ACOSTA, E.P. Anti-retroviral pharmacokinetics in the paediatric population: a review. *Clin Pharmacokinet.* 2002.

KOROLKOVAS, A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Edição 2003/2004. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

LAASONEN, K.; PASQUARELLO, A.; CAR, R.; LEE, C.; VANDERBILT, D. Car-Parrinello molecular dynamics with Vanderbilt ultrasoft pseudopotentials. *Physical Review B*, v. 47, p. 142, 1993.

LAW, D.; KRILL, S. L.; SCHIMITT, E. A.; FORT, J. J.; QIU, Y.; WANG, W.; PORTER, W. R. Physicochemical Considerations in the Preparation of Amorphous Ritonavir – Poly (ethylene glycol) 8000 Solid Dispersions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 90, n. 8, p.1015-1025, 2001.

LEACH, A. R. *Molecular Modelling, Principles and Applications*. Longman, Edinburgh, 1998.

LIMA, J. M. M. Estudo Teórico da Tetraazaporfirina de Rutênio e seus Derivados para o Transporte do Monóxido Nítrico. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Goiás (UEG). Anápolis, 2009.

LINDENBERG, M.; KOPP, S.; DRESSMAN, J. B. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization model list of essential medicines according to the biopharmaceutics classification system. *European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2004.

MACHADO, A.R.L. Antivirais. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. Farmacologia Clínica - Fundamentos da Terapêutica Racional. 2° ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. Cap.34. p.293-305.

MARTIN, A.R. Antiviral Agents. In: WILSON e GISVOLD'S. Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 10° ed. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers, 1998.

MARTINS, G. R. Estudo teórico das hidratações dos íons perclorato, borohidreto e seus sais de sódio por meio da Dinâmica Molecular de CarParrinello. Dissertação de Mestrado, Universidade Estadual de Goiás (UEG). Anápolis, 2012.

MEYER B. The Pseudopotential Plane Wave Approach. in. Computer Nanoscience: Do It Yourself!, of NIC Series, John von Neumann Institute for Computing. v. 31, p. 71–83, 2006.

MORGON, N. H.; CUSTÓDIO, R. Teoria do Funcional de Densidade. Química Nova, v. 18, p. 44, 1995.

MORISSETTE, S. L.; SOUKASENE, S.; LEVINSON, D.; CIMA, M. J.; ALMARSSON, O. Elucidation of crystal form diversity of the HIV protease inhibitor ritonavir by high-throughput crystallization. Applied physical sciences, 100, 2181-2184, 2003.

OLIVEIRA, L. B. A. Espectro de absorção da orto-betaína em água: um estudo teórico usando o método sequencial Monte Carlo/Mecânica Quântica. Instituto de Física. Universidade Federal de Goiás (UFG). Goiânia, 2009.

PARR, R. G.; YANG, W. Density-Functional Theory of Atoms and Molecules. New York, Oxford University Press, 1989.

PNAS, 2015. <<http://www.pnas.org/content/100/5/2180/F4.expansion.html>> Acesso em Dezembro de 2015.

RAFFANTI, S.; HAAS, D.W. Antimicrobianos: Agentes Anti-Retrovirais In: GOODMAN & GILMAN. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10° ed. Rio de Janeiro: Mcgraw-Hill, cap.51.



ROSSI, R. C. Desenvolvimento e validação de ensaio de dissolução para o Ritonavir cápsulas utilizando correlação in vitro-in vivo, Dissertação de mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRS). Porto Alegre, 2006.

SABINO, T. L. R.; OLIVEIRA, J. P. S.; PEÇANHA, J. P.; BARROSO, J. S.; ALMEIDA, R. F.; VIEIRA, M. B.; LOBOSCO, M.; DANTAS, S. O.; COLUCCI, V. R. Simulação de Dinâmica Molecular Usando o Potencial de Lennard-Jones. Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Juiz de Fora, MG.

SANTIN, L. G. Estudo Teórico das Propriedades Geométricas da Curcumina em Metanol Usando Dinâmica Molecular de Car-Parrinello. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual de Goiás (UEG). Anápolis, 2014.

SERRANO, A.; SANTOS, F. M. T.; GRECA, I. M. Teaching ionic solvation structure with a Monte Carlo liquid simulation program. *Journal of Chemical Education*, v. 81, p. 1322, 2004.

SETHI, M. L. Antiviral Agents and Protease Inhibitors. In: FOYE'S. *Principles of Medicinal Chemistry*. 5<sup>o</sup> ed. Philadelphia, 2002.

SOUZA, M.V.N.; ALMEIDA, M.V. Drogas anti-HIV: passado, presente e perspectivas futuras. *Quim Nova* v.26, n.3. Rio de Janeiro, 2003.

TAVARES, W. *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos*. 2<sup>o</sup> ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1996.

UNAIDS, 2015. < <http://unaid.org.br/estatisticas/>> Acesso em Novembro de 2015.

VANDERBILT, D. Optimally smooth norm-conserving pseudopotentials. *Physical Review B*, v. 32, p. 8412, 1985.

VASCONCELOS, A. P. Estudo do efeito da solvatação aquosa sobre os parâmetros geométricos da Epinefrina usando Dinâmica Molecular de Car-

Parrinello. Dissertação de mestrado, Universidade Estadual de Goiás (UEG). Anápolis, 2014.

VERLET, L. Computer “Experiments” on Classical Fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules. *Physical Review*, v. 159, p. 98, 1967.

WHITAKER, A. Einstein, Bohr, and the Quantum Dilemma. New York: Cambridge University Press. 1996.

YIN, M. T.; COHEN, M. L. Theory of ab initio pseudopotential calculations. *Physical Review B*, v. 25, p. 7403, 1982.