

## IMPORTÂNCIA DA MODELAGEM MOLECULAR PARA O DESENHO DE NOVAS MOLÉCULAS BIOATIVAS

### IMPORTANCE OF MOLECULAR MODELING FOR DESIGN OF NEW BIOACTIVE MOLECULES

<sup>1</sup>REIS, L. E.; <sup>1</sup>CORREIA, A. J.; <sup>2</sup>MOMESSO, L. S.

<sup>1</sup>Curso de Farmácia, Universidade Paulista *campus* Assis-SP

<sup>2</sup>Professor do Curso de Farmácia, Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM e da Universidade Paulista *Campus* Assis-SP

#### RESUMO

A Modelagem Molecular atualmente é um dos principais métodos utilizados na criação de novos fármacos, sendo a ciência que engloba inovação, descoberta, síntese ou modificação molecular, extração, isolamento, identificação de substâncias bioativas, bem como suas respectivas relações entre estrutura química e atividade biológica (REA). Uma grande variedade de programas de computador e métodos têm sido desenvolvidos para visualizar a geometria tridimensional e calcular as propriedades físicas de drogas. O presente trabalho teve como objetivo destacar a importância da modelagem molecular na criação de novas moléculas bioativas, cuja a finalidade é a criação de novos fármacos mais seguros, com maior especificidade, aumento da seletividade fármaco-receptor, com intuito de diminuir e/ou extinguir efeitos adversos e toxicidade de um fármaco. A base se resultou através de levantamento bibliográfico dos últimos 10 anos e com busca realizada no acervo da biblioteca e nas bases de dados científicos Lilacs, MedLine, PubMed, Bireme e Scielo, utilizando-se como descritor modelagem molecular para busca. Os conceitos estudados foram relacionados às propriedades estruturais e eletrônicas que estão envolvidas nos mecanismos de ação de substâncias biologicamente ativas. O trabalho mostra uma visão ampla da modelagem molecular como ferramenta fundamental na elaboração de um novo fármaco, onde os avanços científicos e tecnológicos entre a química e biologia proporciona oportunidades e desafios como inovação e integração.

**Palavras-chave:** Modelagem molecular. Química Farmacêutica. Desenvolvimento de Fármacos. *Docking*.

#### ABSTRACT

Molecular modeling is currently one of the main methods used in the creation of new drugs, and the science that includes innovation, discovery, synthesis or molecular modification, extraction, isolation, identification of bioactive substances and their relationships between chemical structure and biological activity (REA). A variety of computer programs and methods have been developed to display three-dimensional geometry and calculate the physical properties of drugs. This study aimed to highlight the importance of molecular modeling in the creation of new bioactive molecules, whose purpose is the creation of new and safer drugs with higher specificity, increased drug-receptor selectivity, in order to reduce and / or extinguish adverse effects and toxicity of a drug. The base was a result of literature search of the past 10 years performed in the library and using scientific databases such as Lilacs, MedLine, PubMed, Bireme and Scielo using as descriptor molecular modeling to the search. The concepts studied were related to structural and electronic properties that are involved in the mechanisms of action of biologically active substances. The work shows a wide view of molecular modeling as a key tool in developing a new drug, where scientific and technological advances between chemistry and biology offers opportunities and challenges as innovation and integration.

**Keywords:** Molecular modeling. Pharmaceutical chemistry. Drug development. *Docking*.

#### INTRODUÇÃO

A modelagem molecular consiste na geração, manipulação e/ou representação realista de estruturas moleculares e cálculos das propriedades físico-químicas associadas, pode ser aplicada no planejamento de fármacos de modo direto ou indireto. Indiretamente, quando não se dispõe da estrutura do receptor, na

tentativa de se obter parâmetros eletrônicos e estéricos que elucidem as relações estrutura-atividade biológica. Diretamente, quando se conhece a estrutura tridimensional do alvo biológico, na tentativa de compreender as interações dos complexos ligante-receptor. Ambos os modos tentam otimizar o encaixe da molécula com o receptor. A modelagem molecular e suas representações gráficas permitem explorar aspectos tridimensionais de reconhecimento molecular e gerar hipóteses que levam ao planejamento e síntese de novos ligantes. (SILVA, 2003).

Além do conhecimento da estrutura do composto bioativo deve-se identificar o grupo farmacofórico e os fatores estruturais que se envolvem com seu receptor, o arranjo preferencial em que a substância se encaixa no seu alvo biológico, seu biorreceptor. Para tanto, tudo isso depende da complexidade molecular da substância bioativa ou do composto-protótipo encontrado, pensando em fórmula molecular, podemos nivelar por grau de complexidade. No nível elementar encontramos os grupos funcionais, peso molecular, constante dielétrica, ponto de fusão e ebulição, já com nível intermediário de dificuldade os fatores bidimensionais (2D), como por exemplo a estereoquímica e isomeria geométrica, e com dificuldade superior ao item anteriormente descrito, temos os fatores tridimensionais (3D) como fatores conformacionais (estereoquímica dinâmica), conformação farmacofórica e complexo fármaco-biorreceptor. (BARREIRO; FRAGA, 2008).

A modelagem molecular pode ser assistida por computadores, o instrumento matemático usado é a química teórica e a computação gráfica é a ferramenta para manusear os modelos. Atualmente, os sistemas de modelagem molecular estão munidos de poderosas ferramentas para construção, visualização, análise e armazenamento de modelos de sistemas moleculares complexos que auxiliam na interpretação das relações entre a estrutura e a atividade biológica. São realizados cálculos de energias de conformação, de propriedades termodinâmicas, de orbitais moleculares e estatísticos. (BARREIRO; FRAGA, 2015).

O planejamento ou a modelagem molecular de fármacos precisa ser eficaz o suficiente para apontar as propriedades das moléculas individualmente (composto bioativo e biorreceptor), as propriedades das moléculas associadas (interação fármaco-receptor), comparar modelos estruturalmente diferentes, tanto geometricamente como eletronicamente, relacionar a molécula com atividade biológica, em quantidades e qualidades e o gerenciamento de bancos de dados químicos e biológicos. (SILVA, 2003).

Este trabalho teve como objetivo a realização da revisão de processos utilizados no planejamento e desenvolvimento de novos fármacos, abordando alguns aspectos fundamentais da biotecnologia e da química medicinal como ferramentas de modelagem molecular para realização de estudo de *docking*, baseando-se na estrutura da proteína-alvo.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

O estudo consistiu em um levantamento bibliográfico utilizando como instrumento de pesquisa os artigos científicos obtidos por meio das bases de dados nacionais e internacionais, tais como Lilacs, MedLine, PubMed, Bireme e Scielo, além do acervo bibliográfico disponível na biblioteca do *Campus* da Universidade Paulista – Assis-SP.

O presente estudo foi realizado por meio de consulta aleatória dos artigos, tendo sido utilizado como descritores as palavras Modelagem Molecular. A busca concentrou-se nas publicações dos últimos 10 anos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Um grande avanço na descoberta e planejamento de novos fármacos é a utilização da modelagem molecular. As técnicas tradicionais aplicadas para a sua obtenção e relação estrutura atividade (REA) são importantes na descoberta de novos fármacos, no entanto em alguns casos geram muitas despesas e requerem extenso período de investigação, eventualmente bem sucedido. (THOMAS, 2000).

### **Importância da Modelagem Molecular**

A aplicação da química farmacêutica tem como criar, descobrir, planejar, identificar e preparar compostos biologicamente ativos, através da aplicação de estudo biológico, estudo de metabolismo, modo de ação a nível molecular e construção de relação entre estrutura a atividade. (WERMUTH et al., 1998).

Novos produtos são inseridos na prática terapêutica após a realização e desenvolvimento de análise de dados teóricos de estrutura-atividade de forma tridimensional, que permite a visualização (3D) do complexo fármaco-receptor e fornece informações sobre os requisitos estruturais essenciais que permitem uma interação adequada do fármaco no seu sítio receptor. Esta ferramenta também tem o potencial de planejar teoricamente novas moléculas que satisfaçam as

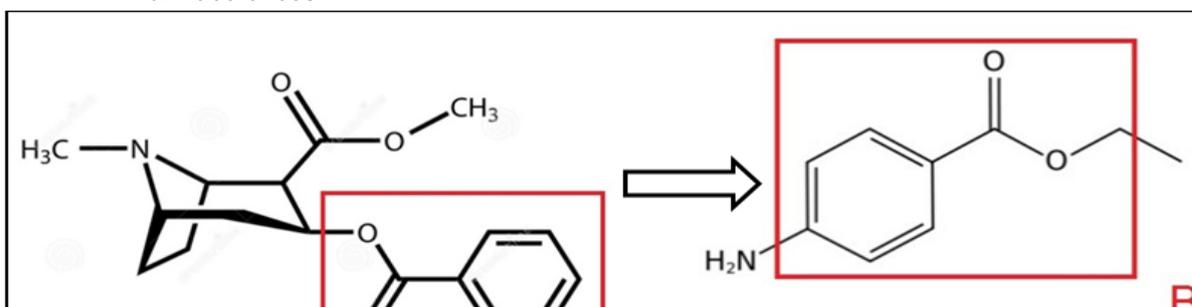
propriedades eletrônicas e estruturais para um perfeito encaixe no sítio receptor. (ANDRADE et al., 2010).

As teorias desenvolvidas para explicar a atividade farmacológica das drogas sustentam-se, na aproximação da substância com seu receptor “chave- fechadura”. Neste modelo, as “fechaduras” ou receptores celulares são biomacromoléculas extremamente sensíveis, responsáveis pelo reconhecimento molecular de espécies endógenas e exógenas capazes de apresentar atividade biológica. Estes receptores interagem reversivelmente, em geral, com as moléculas bioativas (mediadores celulares endógenos e fármacos), consideradas neste modelo como as “chaves”. Os complexos formados entre as moléculas bioativas e os receptores provocam as respostas biológicas e dependem de um mecanismo de reconhecimento molecular que determina a seletividade dos bioreceptores. O padrão de seletividade é a expressão do reconhecimento a nível molecular de apenas uma substância dentre os inúmeros compostos estruturalmente relacionados disponíveis na biofase. (WILLIAMS; LEMKE, 2008).

Através da visualização da estrutura tridimensional (3D), é possível realizar a análise conformacional do fármaco, analisar o tamanho e formato do grupo farmacofórico, verificar a importância da natureza e grau de substituição de grupos funcionais, observar os aspectos estereoquímicos dos fármacos e sua relação com a atividade biológica, relacionar a estrutura e as propriedades físicas de uma mesma série de novos fármacos e prever os mecanismos moleculares envolvidos na sua ação. (ANDRADE et al., 2008).

O grupamento farmacofórico é a primeira etapa do processo de otimização da substância protótipo. Esta identificação é efetuada através de procedimentos sintéticos, usando dados espectrométricos, cristalográficos e computacionais. Seguindo a identificação e a preservação do grupo farmacofórico (Figura 1), põe-se em prática um processo de modificação molecular nas substâncias protótipos, para valorizar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas consideradas importantes para o alcance da resposta biológica desejada. (BARREIRO; FRAGA, 2008).

**Figura 1.** (A) Cocaína; (B) Benzocaína; (C) Procaína. As áreas em destaque são os grupos farmacofóricos.



### **Estratégias modernas para a identificação de novos candidatos a protótipos**

A disponibilidade de bancos de dados e programas computacionais de química em rede são ferramentas fundamentais para a descoberta e planejamento de fármacos. Estas informações permitem uma análise rápida da atividade biológica versus propriedades físico-químicas de uma série de moléculas de interesse. Novos agentes terapêuticos podem ser desenvolvidos pela análise de dados teóricos de estrutura-atividade de forma tridimensional, obtidos por técnicas recentes de modelagem molecular. (RIDINGS et al., 1996).

No começo da década de 70, foi implementada a primeira geração de estratégias de planejamento estrutural de fármacos auxiliados por computador, por meio dos estudos de relações quantitativas entre a estrutura química e atividade biológica (QSAR) criada por Corwin Hansch em um contexto temporal que se admitia as moléculas como entidades de topologia bidimensional (2D) cuja a propriedade biológica eram dependentes. As limitações deste método certificou a importância dos fatores estereoquímicos das propriedades moleculares associadas às geometrias 3D. (BARREIRO; FRAGA, 2015).

A modelagem da estrutura molecular utilizando métodos computadorizados surgiu como uma alternativa, especialmente após o desenvolvimento de programas capazes de calcular a estrutura com comprometimento adequado entre velocidade e precisão. (LIPKOWITZ; BOYD, 1990). Sendo possível o estudo aprofundado de moléculas, como a análise conformacional realizada pela rotação de uma ligação, com mudança paralela dos ângulos torcionais ou diédricos das ligações, e cálculos correspondentes de energia estérica decorrente da sobreposição espacial de átomos

não-ligados e barreiras torcionais de rotação. Para corrigir distorção na geração de determinadas estruturas são utilizados modelos matemáticos como mecânica molecular ou mecânica quântica, assim como interações relacionadas pelos átomos, sobreposição do orbital molecular podem ser solucionadas pelos métodos computacionais. (CARVALHO et al., 2003).

O objetivo da mecânica molecular é prognosticar a energia associada com determinada conformação de uma molécula, mas, a energia estérica adquirida por mecânica molecular não expressa quantidades absolutas, apenas diferenças de energia entre duas ou mais conformações. Este processo promove a modificação dos ângulos e o comprimento das ligações de átomos originais e fornece novas conformações com correspondentes cálculos de energia. O programa reconhece as mudanças que conduzem a estruturas mais estáveis de menor energia estérica e os cálculos são interrompidos quando às modificações da estrutura mais estáveis em relação à molécula original, não resultam em alteração considerável de energia. (PATRICK, 2001).

A mecânica quântica se diferencia da mecânica molecular, pois utiliza-se de equações de física quântica para calcular as propriedades da molécula, a partir de interações entre seus elétrons e o núcleo. Os elétrons giram em torno do núcleo com movimentos mais rápido independente do núcleo, portanto é possível descrever a energia eletrônica separadamente do núcleo. Neste processo os cálculos não são precisos, pois baseiam-se em dados empíricos, podendo se subdividir em *ab initio* e semi-empírico. No método *ab initio* aplica-se apenas a moléculas pequenas, este requer maior capacidade de memória e tempo de cálculo do computador, porém é mais preciso e não necessita de dados armazenados. Já o método semi-empírico é mais rápido, podendo ser utilizado na minimização de energia e otimização de moléculas que variam de 10 a 120 átomos, porém trata-se de um método menos preciso. (CARVALHO et al., 2003).

O programa de dinâmica molecular é utilizado para obtenção da conformação mais estável. Os processos anteriores de minimização de energia fornecem uma conformação 3D estável, não apresentando necessariamente a estrutura mais estável de determinada molécula e os cálculos de energia estérica são interrompidos quando a molécula atinge a primeira conformação estável, levando a uma estrutura semelhante à original com energia local mínima onde esta se difere, pois nesta fase, a minimização não é contínua porque variações na estrutura resultam em pequenas

mudanças de energia. Neste processo ocorrem estiramentos das ligações e alterações de ângulos, como se a molécula sofresse um aquecimento, e desta forma, as barreiras de energia entre as conformações são vencidas. (KUMOSINSKI; LIEBMAN,1994).

### **Metodologias e parâmetros usados em modelagem molecular**

A modelagem molecular é conjunto de ferramentas utilizadas para a construção, edição, visualização, análise e armazenamento de sistemas moleculares complexos. Estas podem ser aplicadas em estratégia de modelagem sendo direta ou indireta de novos fármacos. Na primeira aproximação, realiza-se o ajuste da droga a uma estrutura de receptor conhecida, podendo ser através de ressonância magnética nuclear (RMN) ou por dados de cristalografia de raios-X. Na segunda aproximação é realizada a análise comparativa das estruturas de moléculas ativas e inativas, ao nível de um biorreceptor determinado, sendo utilizado o conceito de complementaridade para desenvolvimento de um modelo topográfico hipotético do sítio receptor, denominado modelo farmacofórico. Há variadas opções quanto ao método de cálculo a ser aplicado em uma determinada estratégia de modelagem molecular. Os métodos se diferem quanto à natureza do campo de força, sendo o conjunto de funções de energia e parâmetros numéricos associados, estes campos podem ser totalmente empíricos como os utilizados em mecânica molecular ou o inverso, puramente teóricos (métodos *ab initio*), passando pelos métodos semi-empíricos. A escolha do método a ser aplicado é determinado pela complexidade do sistema a ser analisado, pelo compromisso entre tempo e precisão dos resultados. (BARREIRO; RODRIGUES, 1996).

O processo de modelagem permite isolar e “congelar” uma estrutura, sendo assim, a modelagem permitiu que estruturas intermediárias de reações ou estados de transição hipotéticos que tem o tempo de vida curto, pudessem ser modelados e suas propriedades “medidas” com certa facilidade, possibilitando o estudo das conformações e propriedades de uma molécula isolada, simulando o estado gasoso ou da molécula solvatada, mesmo com um número pequeno de moléculas de solvente permitiu dizer as conformações preferenciais em cada caso em particular. Dados experimentais de espectroscopia de micro-ondas podem ser utilizado em muitos casos para comparação com dados calculados para molécula isolada. Pode ser empregados também dados de difração de raio-X e difração de nêutrons desde

que considere-se as forças de empacotamento cristalino. Mantendo-se certas propriedades características do solvente, como exemplo, a capacidade de formar ligação hidrogênio e a constante dielétrica, estudos espectroscópicos de RMN e de infravermelho (FTIR) em solução, podem ser também comparados com dados calculados para a molécula solvatada. Pode-se citar como exemplo nesse sentido, os programas computacionais com habilidade de simular a solvatação, ou os programas que fornecem bancos de dados de estruturas tridimensionais de moléculas que possuem requerimentos estruturais exigidos para que seja possível observar uma determinada bioatividade. (BARREIRO; RODRIGUES, 1996).

Os cálculos teóricos além de fornecer dados estruturais, estes também são usados na computação de índices de interesse químico e farmacológico, como: calores de formação, energias eletrônicas, energias de HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e do LUMO (*Lowes Unoccupied Molecular Orbital*), ordens de ligação, momento dipolo, densidades eletrônicas atômicas, cargas atômicas líquidas, energias de ionização, entre outros. Respectivamente dentre estes parâmetros, as energias do HOMO e do LUMO correlacionam-se às habilidades de doador e acceptor de elétron, sendo assim HOMO com uma maior energia está correlacionado com uma maior probabilidade de doar elétrons, enquanto LUMO com uma menor energia relaciona-se com uma maior facilidade em aceitar elétrons. (BARREIRO; RODRIGUES, 1996).

### **Estratégias e metodologia de *Docking* utilizadas na obtenção de moléculas bioativas**

Na abordagem fisiológica, se considerarmos atualmente como a principal estratégia para o desenho molecular de novos candidatos a fármacos, a abordagem direta e indireta possibilita o entendimento das aplicações das técnicas de modelagem molecular (Figura 2).



de cálculo necessário à análise das interações com novos ligantes. (BARREIRO; FRAGA, 2008).

Com esta estratégia, após remoção adequada do ligante original complexado ao sítio receptor, pode-se utilizar programas de atracamento (*docking*) molecular, tais como: o Dock I. D.Kuntz e K.Schoichet (1994), FlexX M. Rarey<sup>1</sup> e Klebe (1996), Autodock G. M.Morris (1998) e Gold G. Jones e R.Taylor (1997), para inserir no sítio ativo novos ligantes, sendo virtuais ou não. (BARREIRO; FRAGA, 2015).

As metodologias que se referem a um método computacional que busca prever geometricamente e energeticamente o encaixe de um composto no sítio ativo de uma proteína, denomina-se *docking*. O método de *docking* (proteína-ligante) é uma técnica que se destaca pela sua importância na descoberta e planejamento de novos fármacos não sendo de fácil solução. O problema de *docking* é a flexibilidade das moléculas ligantes, onde mesmo moléculas orgânicas mais simples possuem vários graus de liberdade, trazendo um custo elevado computacional para solucionar, assim, o problema de *docking* em vista sua complexidade, divide-se em duas etapas de acordo com Magalhães et al. (2007) e Kavraki (2007).

I. Um algoritmo que investigue uma complexa hipersuperfície de energia para prever a conformação e orientação de uma molécula ligante no sítio ativo do receptor.

II. Uma função que avalie a afinidade de ligação receptor ligante, denominada função de avaliação (*scoring*).

Uma grande parte dos programas de *docking* considera o ligante com total flexibilidade enquanto a proteína é considerada como um corpo rígido. Estes métodos podem ser classificados em três categorias: Métodos de busca sistemática, métodos de busca determinística e métodos de busca estocástica. (BROOIJMANS; KUNTZ, 2003).

No método de busca sistemática, os algoritmos possuem em cada grau de liberdade um conjunto de valores, onde esses são explorados combinatoriamente, durante a busca podemos citar como exemplo os algoritmos de construção incremental baseados em fragmentos. Programas como DOCK4.0 T. j. A Ewing e Kutnz (2001), e FlexX M. Rarey e Klebe (1996), B. Kramer e Lengauer (1999) são exemplos de algoritmos que utilizam busca sistemática. Os métodos clássicos de minimização de energia e os métodos de dinâmica molecular são exemplos de busca determinística, onde os métodos de busca determinística produzem sempre a

mesma saída dado o mesmo estado inicial de entrada. No método de busca estocástica a busca é dirigida por movimentos aleatórios, resultando em diferentes saídas para o mesmo estado inicial de entrada. Monte Carlo, Simulated Annealing e Algoritmos Evolucionários, são exemplos de métodos que utilizam busca estocástica. A maioria destes métodos não possui garantia de convergência, exigindo múltiplas execuções. (BROOIJMANS; KUNTZ, 2003).

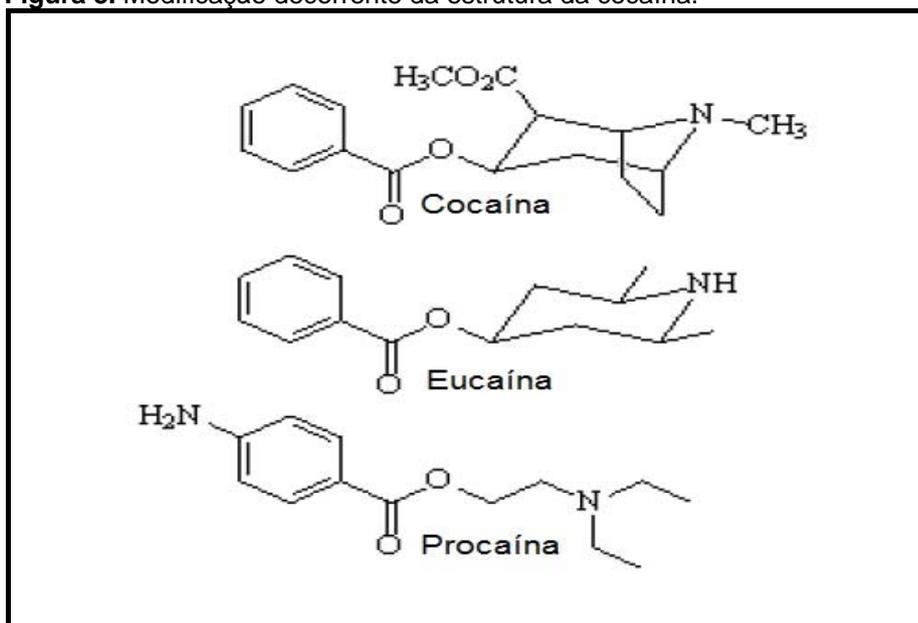
### **Exemplos de fármacos obtidos por modelagem molecular**

A quantidade de fármacos de origem natural vem diminuindo pouco a pouco, ao passo que aqueles de origem sintética aumentam constantemente. A síntese química está coadjuvando cada vez mais com novos fármacos e esta, por sua vez, exige conhecimento dos mecanismos que regem as reações químicas, a interação com catalisadores e métodos especializados de purificação e identificação dos fármacos. (KOROLKOVAS; BURKHALTER, 2008).

Com o avanço da Biologia Molecular, inúmeros processos biológicos foram identificados, fornecendo diversos novos alvos farmacológicos para o planejamento e desenvolvimento de novos fármacos. Vários fármacos são introduzidos atualmente no mercado através de diferentes métodos com o objetivo de criar ligantes mais específicos e assim aumentando a potência do fármaco e diminuindo a toxicidade. (FERREIRA, 2003).

A Simplificação molecular realiza estratégia de modificação molecular ou otimização de fármacos e/ou protótipos, que permite obter novos análogos ativos de estruturas mais simples em relação ao protótipo. Como na Figura 3 observa-se a simplificação da estrutura do anestésico local cocaína à procaína, conservou-se a propriedade anestésica local, eliminando as propriedades narcóticas relacionadas à cocaína.

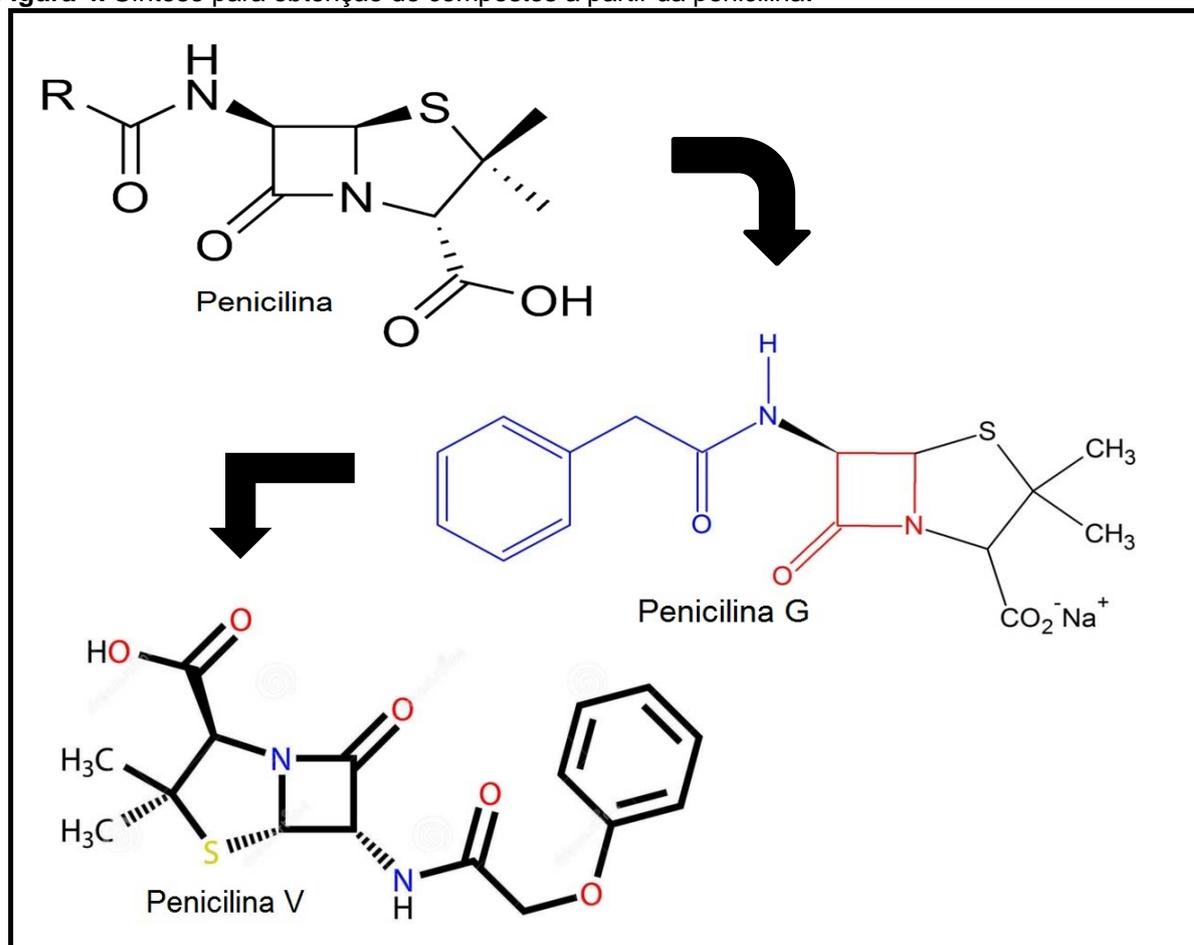
**Figura 3.** Modificação decorrente da estrutura da cocaína.



Fonte: Barreiro; Fraga (2015).

As penicilinas foram descobertas ao acaso de forma acidental, por Alexander Fleming, em 1928. Pesquisando substâncias capazes de combater bactérias em feridas, esqueceu seu material de estudo e ao retornar depois de um determinado período de tempo observou que suas culturas de *Staphylococcus aureus* estavam contaminadas por mofo e que, nos locais onde havia o fungo, existiam halos transparentes em torno deles, indicando que este poderia conter alguma substância bactericida. Ao estudar as propriedades deste bolor, identificado como pertencente ao gênero *Penicillium*, Fleming percebeu que ele fornecia uma substância capaz de eliminar diversas bactérias, como espécies de *Staphylococcus*, responsáveis pela manifestação de diversas doenças, tanto comuns quanto mais graves. A substância recebeu o nome de “penicilina”. (RANG; DALE, 2007). A química farmacêutica, através destes fármacos descobertos ao acaso, também modifica parte das estruturas, criando assim um composto melhorado da substância protótipo (Figura 4).

Figura 4. Síntese para obtenção de compostos a partir da penicilina.



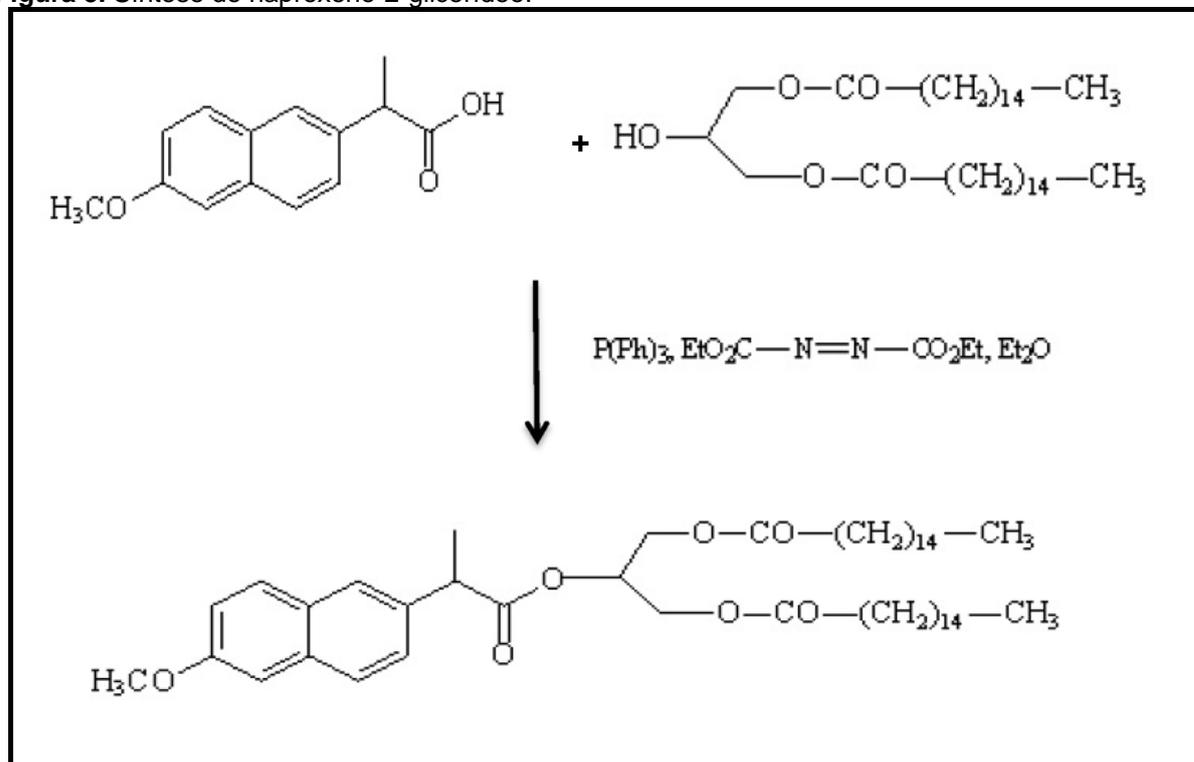
Fonte: Barreiro; Fraga (2015).

Um dos métodos mais aplicados de modificação molecular é a latenciação, transformação do fármaco em forma de transporte inativo que, *in vivo*, mediante reação química ou enzimática, libera a porção ativa no local de ação ou próximo dele. Mediante este processo obtêm-se o pró-fármaco. (KOROLKOVAS; BURKHALTER, 2008).

A obtenção dos pró-fármacos clássicos tem como objetivo melhorar a atividade terapêutica por aumento de biodisponibilidade, diminuição da toxicidade, prolongamento da ação, aumento da seletividade, mediante a escolha de transportador adequado, geralmente de caráter lipofílico. Estes pró-fármacos são menos ativos quando comparados à molécula matriz e devem sofrer reação de hidrólise química ou enzimática para liberar o princípio ativo. No caso de anti-inflamatórios, os pró-fármacos reduzem os riscos de irritação gástrica, permitindo, assim, sua utilização em casos de tratamento prolongado. No anti-inflamatório não-esteroidal naproxeno, esta esterificação rendeu o 2-éster de 1,3-dipalmitoilglicerol

(Figura 5), que apresentou menor irritação gástrica e alcançou níveis plasmáticos maiores que o composto original. (WERMUTH et al., 1988).

**Figura 5.** Síntese do naproxeno-2-glicerídeo.

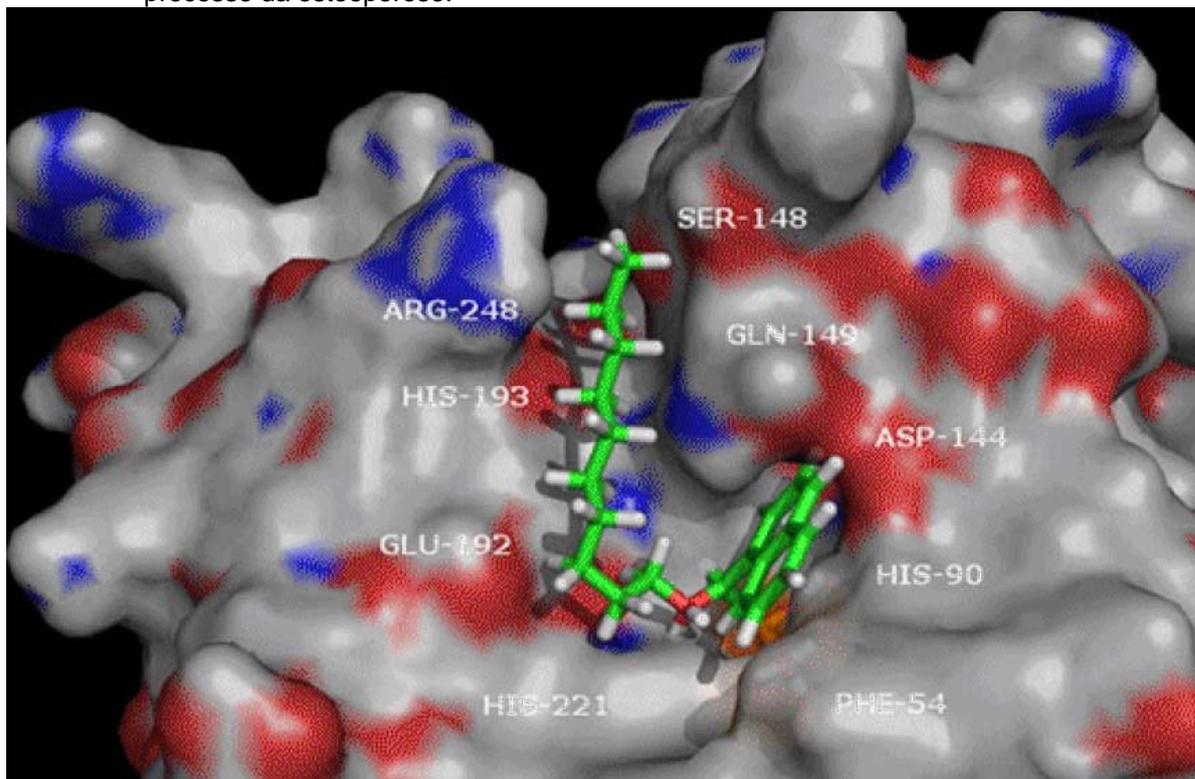


**Fonte:** Wermuth et al. (1988).

O estudo de *docking* (Figura 6) é uma das técnicas da modelagem molecular mais importantes no desenvolvimento de fármacos. Trata-se de um estudo de interação energética entre o ligante e o receptor utilizando campo de força. Entretanto, a interação do fármaco ao receptor é um problema complexo, visto que inúmeras forças são envolvidas, tais como: eletrostáticas, eletrodinâmicas e estéricas, assim como a interação com o solvente e os graus de flexibilidade das moléculas são também fatores importantes a serem considerados. (BARREIRO; FRAGA, 2008).

A ligação do fármaco e o receptor é estereoespecífica, onde o receptor reconhece os grupos do ligante, assim como distâncias interatômicas e forma molecular. Este tipo de interação é determinado por meio do ajuste do ligante no sítio do receptor via conformação de menor energia. Geralmente o receptor é mantido rígido enquanto a conformação da molécula é modificada, embora existam métodos de ligantes rígidos com receptores rígidos. (BARREIRO; FRAGA, 2015).

**Figura 6.** Docking de inibidor da enzima ácido púrpura fosfatase (PAP) humana, envolvida no processo da osteoporose.



Fonte: [http://www.scm.b.uq.edu.au/academicstaff/mcgeary/medicinal\\_chemistry.htm](http://www.scm.b.uq.edu.au/academicstaff/mcgeary/medicinal_chemistry.htm)

### **Perspectivas da modelagem molecular**

A descoberta de novos fármacos abrange diversas disciplinas com objetivo comum de realizar pesquisas de elaboração de novos fármacos. Atualmente, o planejamento racional de fármacos pode significar a maximização da atividade desejada de um fármaco dentro de seus limites estruturais determinados. Assim, o uso de metodologias computacionais tem se tornado cada vez mais importante na descoberta de novos fármacos.

O avanço tecnológico computacional disponível para química proporciona um direcionamento nos estudos, facilitado pela capacidade virtual de interações e propriedades. Portanto, a química computacional juntamente com a bioinformática permite analisar rigorosamente um alvo terapêutico em estudo, desta forma, podendo prever e diminuir efeitos adversos, aumentar a especificidade de um fármaco com o receptor alvo, diminuir ou extinguir os riscos de toxicidade.

### **CONCLUSÕES**

O trabalho nos proporcionou uma visão ampla da modelagem molecular como uma ferramenta fundamental na elaboração de um novo fármaco. A associação da

química farmacêutica e biotecnologia avançada, apresentam-se como grandes aliadas para a descoberta de novos fármacos, com objetivos comuns tendo como base fundamental o entendimento de propriedades como potência, afinidade e seletividade.

Os avanços científicos e tecnológicos entre a química e a biologia, proporcionam oportunidades e desafios como inovação e integração. Essa tendência deve ser aprofundada cada vez mais através de investimentos, infraestrutura e qualificação em pesquisa, incentivando a prática da modelagem molecular e contribuindo da melhor maneira possível para criação de fármacos superiores dos que já se encontram no mercado, e assim obter tratamentos mais eficazes.

## REFERÊNCIAS

- ANDRADE, C. H., TROSSINI, G. H. G., FERREIRA, E. I. **Modelagem molecular no ensino de química farmacêutica**. Revista Eletrônica de Farmácia, v.7, p.1-23, 2010.
- ANDRADE, C.H.; PASQUALOTO, K.F.M.; ZAIM, M.H.; IGNE, F. **Abordagem racional no planejamento de novos tuberculostáticos: Inibidores da InhA, enoil-ACP redutase do *M. tuberculosis***. Rev. Bras. Ciências Farm. V.44, p.167-79, 2008.
- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química medicinal: bases moleculares da ação dos fármacos**. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, 2015. 608 p.
- BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.M. **Química medicinal: bases moleculares da ação dos fármacos**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. 429-457 p.
- BARREIRO, E.J.; RODRIGUES, C.R. **Modelagem Molecular: Uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal**<sup>1</sup>. Química Nova, v.20, p.1-17, 1996.
- BROOIJMANS, N.; KUNTZ, I.D. **Molecular recognition an docking algorithms**. Annu Rev. Biophys, v.32, p.335–373, 2003.
- CARVALHO, I.; PUPO. M.T.; BORGES, A.D.L.; BERNARDES, L.S.C. **Introdução a Modelagem Molecular de Fármacos no curso experimental de química farmacêutica**. Quím. Nova, v.26, p.428-438, 2003.
- FERREIRA, D. T. **Sínteses e semi-sínteses de fármacos**. In: ANDREI, C. C.; FERREIRA, D. T.; FACCIONE, M.; FARIA, T. J. Da química medicinal à química combinatória e modelagem molecular. 1 ed. São Paulo: Manole, 2003. Cap. 3, p.49-63.
- KAVRAKI, L. E. **Protein-ligand docking, including flexible receptor-flexible ligand docking**. Israel: Yaakov Koby Levy, 2007.

KOROLKOVAS, A.; BURKHALTER, J.H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. Capítulo 3 – Aspectos Teóricos da Ação dos Fármacos.

KUMOSINSKI, T.; LIEBMAN, M. N.; **Molecular Modeling: From Virtual Tools to Real Problems**, ACS Symp. Ser. 576: Denver, 1994.

LIPKOWITZ, K. B.; BOYD, D. B.; **Reviews in Computational Chemistry**. vol.1 New York: VHC Publishers, 1990.

MAGALHÃES, C. S.; BARBOSA, H. J. C.; DARDENNE, L E. **Métodos de Docking Receptor-Ligante para o Desenho Racional de Compostos Bioativos**. In: Nelson H. Morgon; Kaline Coutinho. (Org.). Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular. 1 ed. São Paulo: Editora Livraria da Física, v.1, p.489-531, 2007.

PATRICK, G. L. **An Introduction to Medicinal Chemistry**. 2. Ed. Oxford: University Press, 2001.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Farmacologia**. Elsevier, 7<sup>a</sup> ed. 2007. Capítulo 50 – Fármacos usados no tratamento das infecções, do câncer e de alterações imunológicas.

RIDING, J. E.; BARRHTT, M. D.; CARY, R.; EARNSHAW, C. G.; EGGINGTON, C. E.; ELLIS, M. K.; JUDSON, P. N.; LANGOWSKI, J. J; MARCHANT, C. A; PAYNE, M. P; WATSON, W. P; YIH, T. D. **Computer prediction of possible toxic action from chemical structure: an update on the DEREK System**. Toxicology, v.106, p.267-279, 1996.

SILVA, T. H. A. **Modelagem Molecular**. In: ANDREI, C. C. et al. Da Química Medicinal à Química Combinatória e Modelagem Molecular. 1<sup>a</sup> ed. Barueri: Manole, 2003. Capítulo 6, p111-p139.

THOMAS, G.; **Medicinal Chemistry: An Introduction**, Wiley: Chichester, 2000.

WERMUTH, G.; GANELLIN, C. R.; LINDBERG, P.; MITSCHER, L. A. **Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC recommendations 1997)**. Annu. Rep. Med. Chem, v.33, p.385-395, 1998.

WILLIAMS, D. A.; LEMKE, T. L. **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. In: **Borne RF**. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.