

---

## A IMPORTÂNCIA DA EXPANSÃO DA MODELAGEM MOLECULAR COMO TÉCNICA PARA PESQUISAS DE NOVOS FARMACOS

## THE IMPORTANCE OF EXPANSION OF MOLECULAR MODELING AS A TECHNIQUE FOR NEW PHARMACEUTICAL RESEARCH

Murillo Tembra Valente<sup>1</sup>, Leliane Pinheiro Silva<sup>1</sup>, Antônio José Cerasi Junior<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculdade Cosmopolita

E-mail para correspondência: [antonio.cerasi@faculdadecosmopolita.edu.br](mailto:antonio.cerasi@faculdadecosmopolita.edu.br)

Submetido em: 10/12/2021 e aprovado em: 29/06/2022

### RESUMO

Um dos mais importantes avanços na criação de novos fármacos tem sido a utilização da modelagem molecular, pois é uma ferramenta imprescindível no processo de descoberta de novas moléculas bioativas, e no aperfeiçoamento de um protótipo já existente. A variação molecular é a mudança química de um heterogêneo, com o intuito de aprimorar sua finalidade como droga, ampliando sua eficácia, aperfeiçoando sua porcentagem e extensão de absorção, diminuindo toxicidade e modificando características físico-químicas como por exemplo a solubilidade. Objetivos: destacar a importância da expansão da modelagem molecular como técnica para pesquisa de novos agentes terapêuticos. Metodologia: Trata-se de um trabalho por meio de uma pesquisa bibliográfica dos últimos 10 anos, utilizando como instrumento de pesquisa: livros, periódicos, revistas, artigos científicos, e bases de dados nacionais e internacionais, tais como, PubMed e Scielo, utilizando-se como descritor modelagem molecular. Resultados e discussão: As técnicas computacionais permitiram que estruturas intermediárias de reações ou estados de transição hipotéticos, pudessem ser modelados e suas propriedades mensuradas, possibilitando o estudo das conformações e propriedades de uma molécula. Conclusões: Tem sido desenvolvido uma grande diversidade de programas computacionais e métodos para visualizar a geometria tridimensional (3D) e calcular as propriedades físicas das drogas, objetivando a criação de novas moléculas bioativas, cuja finalidade é a elaboração de medicamentos mais seguros, com melhor especificidade, aumento da seletividade fármaco-receptor, com o propósito de diminuir e/ou eliminar efeitos adversos e toxicidade de um fármaco.

Palavras-chave: Modelagem molecular, desenvolvimento de novos fármacos, química farmacêutica.

### ABSTRACT

One of the most important advances in the creation of new drugs has been the use of molecular modeling, as it is an essential tool in the process of discovering new bioactive molecules, and also in the improvement of an existing prototype. Molecular variation is the chemical change of a heterogeneous, in order to improve its purpose as a drug, increasing its effectiveness, improving its percentage and extent of absorption, decreasing toxicity and modifying physicochemical characteristics such as solubility. Objectives: to highlight the importance of expanding molecular modeling as a technique for researching new therapeutic agents.

**Methodology:** This is a work through a bibliographic research of the last 10 years, using as a research instrument: books, periodicals, magazines, scientific articles, and national and international databases, such as PubMed and Scielo, using up as a molecular modeling descriptor. **Results and discussion:** Computational techniques allowed intermediate structures of reactions or hypothetical transition states to be modeled and their properties measured, enabling the study of conformations and properties of a molecule. **Conclusions:** A great variety of computer programs and methods have been developed to visualize the three-dimensional geometry (3D) and calculate the physical properties of drugs, aiming at the creation of new bioactive molecules, whose purpose is to develop safer medicines, with better results. specificity, increased drug-receptor selectivity, with the purpose of decreasing and/or eliminating adverse effects and toxicity of a drug.

**Keywords:** Molecular modeling, new drug development, pharmaceutical chemistry.

## INTRODUÇÃO

Um dos mais importantes avanços na criação de novos fármacos tem sido a utilização da modelagem molecular, pois é uma ferramenta imprescindível no processo de descoberta de novas moléculas bioativas, e também no aperfeiçoamento de um protótipo já existente<sup>(1)</sup>.

A modelagem molecular é uma técnica utilizada para a criação, montagem e apresentação de novas estruturas farmacológicas que se inicia a partir de um heterogêneo químico, normalmente empregada no auxílio de novos alvos farmacodinâmicos, e na otimização farmacêutica, com objetivo de proporcionar uma maior seletividade e menos efeitos colaterais, funcionando assim como uma ferramenta de grande importância no desenvolvimento e na elaboração de novos medicamentos<sup>(1,2)</sup>.

A variação molecular é a mudança química de um heterogêneo, com o intuito de aprimorar sua finalidade como droga, ampliando sua eficácia, aperfeiçoando sua porcentagem e extensão de absorção, diminuindo toxicidade e modificando características físico-químicas como por exemplo a solubilidade<sup>(2)</sup>.

A expansão da modelagem molecular nos últimos anos se deu em virtude do avanço dos recursos computacionais em termos de hardware, utilizados na farmacologia para construção de softwares de alta performance, principalmente quanto ao uso de imagens 3D (tridimensionais) planejada em duas dimensões que permite uma melhor visualização dos exemplares adotados pela comunidade científica para descrever os arranjos anatômicos e as técnicas envolvidas nos fenômenos químicos<sup>(1,3)</sup>.

Desta forma, este artigo buscou analisar através de uma revisão bibliográfica, a importância da expansão da modelagem molecular como técnica para o desenvolvimento de

novos fármacos, sendo esta uma ferramenta de pesquisa na medicina moderna e nos processos e planejamento para novas estruturas farmacológicas.

## **MÉTODOS**

O presente Artigo científico foi elaborado através de pesquisas bibliográficas objetivando explorar a importância da expansão da modelagem molecular como técnica para desenvolvimento de novos fármacos, utilizando como instrumento de pesquisa: livros, periódicos, revistas, artigos científicos, e base de dados nacionais e internacionais, tais como, Scielo (ScientificElectronic Library Online) e PubMed (National Library of Medicine). Foram utilizados 14 artigos científicos nas línguas inglesa e portuguesa, publicados entre os anos de 2010 e 2020, com uso dos seguintes descritores: modelagem molecular; moléculas; comparação; desenvolvimento de fármacos; inovação, bem como pesquisa descritiva e experimental.

A abordagem do tipo qualitativa trabalha os dados buscando seu significado, tendo como base a percepção do fenômeno dentro do seu contexto. O uso da descrição qualitativa procura captar não só a aparência do fenômeno como também suas essências, procurando explicar sua origem, relações e mudanças, e tentando intuir as consequências.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os métodos teóricos e técnicas computacionais permitem a modificação química de um composto previamente estabelecido e caracterizado com o propósito de aperfeiçoar sua aplicabilidade como droga <sup>(4)</sup>.

Diversos métodos de cálculo podem ser aplicados em uma determinada estratégia de modelagem molecular, a predileção pelo método a ser utilizado será determinado observando as características do sistema a ser explorado, o estágio e exatidão dos resultados. As técnicas computacionais permitiu que estruturas intermediárias de reações ou estados de transição hipotéticos, pudessem ser modelados e suas propriedades mensuradas, possibilitando o estudo das conformações e propriedades de uma molécula<sup>(8)</sup>.

A partir da utilização de softwares de modelagem molecular, modernos compostos são empregados na terapêutica depois da realização e desenvolvimento de investigação de informações teóricas de estrutura-atividade de configuração tridimensional, que permite a exibição (3D) do complexo fármaco-receptor e municia de informações sobre as exigências estruturais essenciais que permitem uma interação apropriada do fármaco no seu sítio receptor.

Este instrumento também tem a habilidade de planejar subjetivamente novas moléculas que satisfaçam as estruturas para um excelente encaixe na proteína alvo<sup>(1)</sup>.

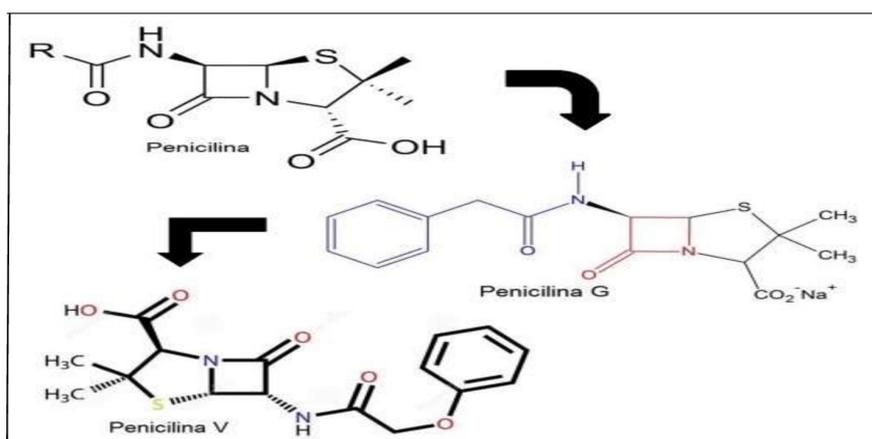
A expansão da modelagem molecular é de suma importância para a química medicinal (QM) que investiga as complexas relações entre as propriedades físico-químicas e as interações espaciais das estruturas químicas moleculares com suas atividades biológicas, assim como sua interação pelo receptor-alvo no organismo<sup>(9)</sup>.

Os estudos *in silico* é um dos artifícios mais explorados na química medicinal para criação de novos fármacos, usando uma extensa variedade de métodos computacionais, atuando como complemento aos estudos *in vivo* e *in vitro*, além da agilidade de execução e baixo custo<sup>(10,11)</sup>.

São fundamentados no conhecimento da estrutura do receptor alvo ou na estrutura química de pequenas moléculas ativas, são constantemente usados para descobrir e otimizar o sucesso de compostos de interesse da indústria farmacêutica, sendo esta uma área da química que tem despertado grandes interesses dos cientistas e empresas de biotecnologia<sup>(12)</sup>.

As penicilinas foram descobertas por Alexander Fleming, em 1928, investigando elementos capazes de atacar bactérias em feridas, esqueceu seu utensílio de estudo e ao voltar depois de um certo tempo presenciou que suas culturas de *Staphylococcus aureus* se encontravam contaminadas por mofo e que, nos lugares onde havia o fungo, continham halos transparentes em redor deles, sinalizando que poderia conter alguma substância bactericida. Ao observar as características deste bolor, Fleming notou que ele gerava uma substância capaz de exterminar várias bactérias, como espécies de *Staphylococcus*, responsáveis pela apresentação de diversas doenças<sup>(6,7)</sup>.

Através dos estudos das propriedades químicas destes fármacos, é possível destacar a importância da modelagem molecular que modificou parte das estruturas, gerando um composto otimizado da substância protótipo como no caso da figura 1<sup>(6,7)</sup>.



**Figura 1.** Visualização da modelagem molecular que deu origem a penicilina antibiótico utilizado no tratamento de infecção causada por bactérias sensíveis.

Fonte: Imagem adaptada de Barreiro; Fraga, 2015.

As penicilinas se diferenciam pela porção de R1, ligada por uma carbonila de amida, onde pode ser substituída por vários constituintes que deram origem as diversas penicilinas. A penicilina G tem um anel de quatro membro totalmente intencionado e frágil, onde ele tem uma função química beta-lactâmico. As bactérias acabam produzindo uma enzima transpeptidase, com o propósito de restaurar as paredes da célula, só que a transpeptidase tem vários grupos OH, E esse grupo OH acaba atacando o átomo de carbono, que é um processo ataque nucleofílico ao grupo acila, como esse anel é muito intencionado ele acaba sendo rompido, o resultado é que a penicilina acaba se juntando a essa enzima, e com isso a transpeptidase se tornando inativa, e não consegue mais restaurar a parede das células. É as células que não conseguem fazer esse reparo acabam morrendo. As células do ser humano não tem parede celular, isso significa que a administração da penicilina é pouco tóxica, pois ela atua para impedir a restauração da parede celular, ou seja, não vai fazer tão mal assim <sup>(6,7)</sup>.

No entanto algumas bactérias acabaram criando uma enorme resistência, e conseguindo se livrar da Penicilina G. Ainda sim, o ser humano tentou modificar a estrutura afim de enganar as bactérias, que deram a origem as diversas penicilinas, devido algumas limitações que já estava acontecendo, como por exemplo: inatividade por hidrolise em meio ácido, ação de enzima beta-lactamase produzidas pelas bactérias, o que promove a hidrolise do fármaco levando a perda de sua ação, estreito espectro de ação. Então essas limitações revelaram a necessidade de se produzir análogos a partir de modificações das estruturas líder, de modo a utilizar em relação a essas desvantagens. As modificações do fármaco em questão, vieram para favorecer o ser humano na cura de enfermidades, com menos toxicidade, pouco efeito colateral e mais especificidade<sup>(6,7)</sup>.

É possível destacar a importância da quiralidade e isomeria para a modelagem molecular, onde podemos observar o medicamento ibuprofeno que é derivado do ácido 2-arylpropionico, pertencente aos anti-inflamatórios não esteroides, e popularmente usado como anti-inflamatório, analgésico e antipirético. Esta droga tem um centro quiral (átomo de carbono quiral) dentro da porção de ácido propiônico e, portanto, apresenta-se em dois enantiômeros: formas (R) e (S) conforme representado na figura 2. Foi evidenciado, que o enantiômero (R) na presença da coenzima A (CoA), adenosina trifosfato (ATP) e Mg<sup>2+</sup> são modificados em formas (S) ativas<sup>(12)</sup>.

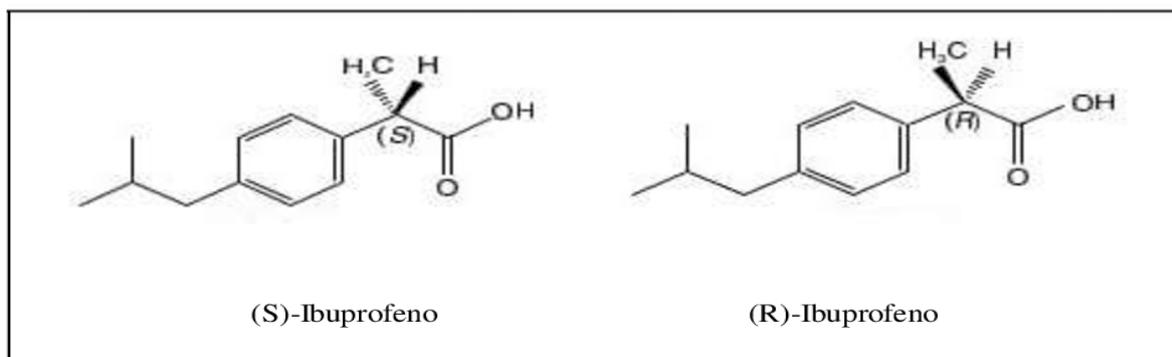


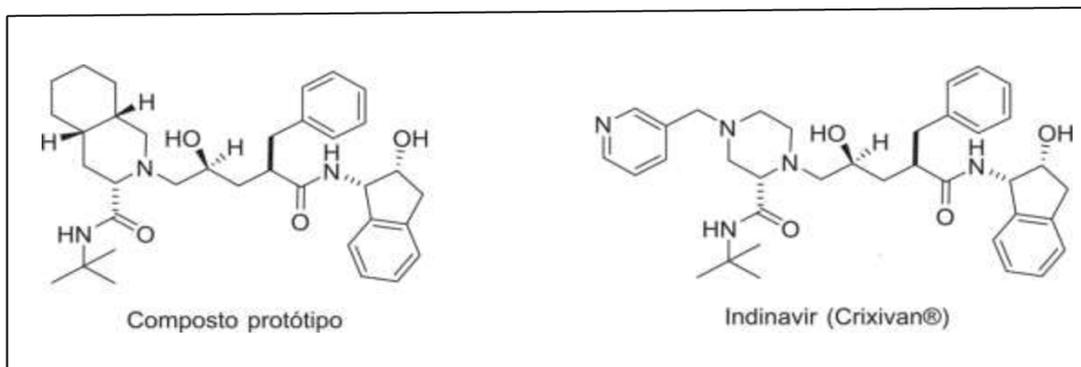
Figura 2. Estruturas moleculares de (S) e (R) ibuprofeno.

Fonte: Imagem adaptada de Siódmiak et al., 2017.

Portanto, devido à existência do quiral um átomo de carbono em sua estrutura, é estabelecido como um composto opticamente ativo. Este fármaco existe como uma mistura racêmica e são tipificados por diferentes perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Foi constatado que o isômero (S) apresenta atividade cerca de 160 vezes maior na inibição das prostaglandinas em comparação com o enantiômero (R). O enantiômero (S) inibe identicamente a atividade de COX-1 e COX-2, enquanto (R) ibuprofeno inibe COX-1 menos potentemente do que o isômero (S) e não demonstra nenhuma inibição de COX-2. Isso deve ser destacado, pois, o (R) ibuprofeno eleva consideravelmente os efeitos colaterais causados pela ingestão desta mistura racêmica, especialmente no trato gastrointestinal<sup>(12)</sup>.

Portanto, através da conformação deste fármaco foi possível evidenciar que enantiômeros de drogas quirais são constantemente caracterizados por diferentes atividades farmacológicas, por suas consequências farmacoterapêuticas e toxicológicas<sup>(12)</sup>.

A obtenção do fármaco indinavir (Crixivan), frequentemente utilizado na terapêutica da AIDS, este medicamento atua como inibidor da enzima Asp-protease, que é imprescindível no ciclo viral. O objetivo estrutural da enzima e o formato e distribuição de carga no sítio receptor possibilitou o planejamento do composto protótipo. Seguidamente utilizando a técnica da simplificação molecular o sistema cis-perisoquinolínico foi trocado por um anel piperazínico, subtraindo dois centros estereogênicos, originando o medicamento indinavir representado na figura 3<sup>(13)</sup>.



**Figura 3.** Fármaco indinavir, obtido via planejamento racional da protease viral do HIV.  
 Fonte: Imagem adaptada de Sangi, 2016.

Consequentemente, por meio da simplificação molecular ficou evidenciado a importância desse método para a modelagem molecular, possibilitando o planejamento estrutural do medicamento indinavir, adquirido racionalmente da protease viral do HIV. Desta maneira, a avaliação da capacidade de pequenas moléculas interagirem com enzimas alvo pré-selecionadas estabelece a importância da modelagem molecular do fármaco em questão<sup>(13)</sup>.

## CONCLUSÃO

Os métodos computacionais de modelagem molecular utilizados na busca por novos medicamentos exercem papel excepcionalmente importante no processo e elaboração de novas moléculas bioativas. O conhecimento do sítio de interação de uma droga ao receptor torna possível o planejamento de estruturas de novas substâncias candidatas a protótipos de novos fármacos.

A representação estrutural tridimensional dos medicamentos nos programas computacionais e a construção de modelos moleculares são extremamente significativos para o aprimoramento das características geométricas e moleculares essenciais para a atividade biológica de algumas classes de fármacos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrade CH, Trossini GHG, Ferreira EI. Modelagem molecular no ensino de química farmacêutica. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 7, n. 1, p. 1-23, 2010.
2. Santos RC, Daniel IC, Próspero DFA, Costa CLS. Modificação molecular incremental: análise de parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos in silico de fármacos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs). *Boletim Informativo Geum*, v. 9, n. 2, p. 31-38, 2018.

3. Ferreira C, Arroio A, Rezende DB. Uso de modelagem molecular no estudo dos conceitos de nucleofilicidade e basicidade. *Química Nova*, São Paulo. v. 34, n. 9, p. 1661-1665, 2011.
4. Halligudi N, Mullaicharam AR, Al-Bahri H. Molecular modifications of ibuprofen using Insilico modeling system. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases*, v. 2, n. 2, p. 156-162, 2012.
5. Barreiro EJ, Fraga CAM. *Química medicinal: bases moleculares da ação dos fármacos*. 3.ed. Porto Alegre: Artmed, p. 608, 2015.
6. Putarov NB, Galende SB. Estudo da relação estrutura química e atividade farmacológica dos antibióticos. *Revista Uningá*, v. 30, n. 1, 2011.
7. Calixto CMF, Cavalheiro ÉTG. Penicilina: efeito do acaso e momento histórico no desenvolvimento científico. *Química Nova na escola*, v. 34, n. 3, p. 118-123, 2012.
8. Ramos AF, Serrano A. Uma proposta para o ensino de estereoquímica cis/trans a partir de uma unidade de ensino potencialmente significativa (UEPS) e do uso de modelagem molecular. *Experiências em Ensino de Ciências*, São Paulo. v. 10, n. 3, p. 94-106, 2015.
9. Serafini M, Cargnin S, Massarotti A, Pirali T, Genazzani AAA. Essential Medicinal Chemistry of Essential Medicines. *Journal of medicinal chemistry*, 63, 10170-10187, 2020.
10. Veljkovic N. Recent in silico resources for drug design and discovery. *Current medicinal chemistry*, v. 26, n. 21, p. 3836-3837, 2019.
11. Macedo KG, Filho CCM, Andrade CH. Avaliação in silico da toxicidade de fármacos. *Revista Eletronica de Farnácia*, v. 10, n. 1, 2013.
12. Singla RK. In silico drug design & medicinal chemistry. *Current topics in medicinal chemistry*, v. 15, n. 11, p. 971, 2015.
13. Siódmiak J, Siódmiak T, Tarczykowska A, Czirson K, Dulęba J, Marszałł MP. Metabolic chiral inversion of 2-arylpropionic acid derivatives (profens). *Medical Research Journal*, v. 2, n. 1, p. 1-5, 2017.
14. Sangi DP. Estratégias de síntese na descoberta de fármacos: o emprego da sintética orientada pela diversidade estrutural. *Química nova*, v. 39, p. 995-1006, 2016.