

PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS

AUTORES

Tatiane Peixoto CERA
Discente UNILAGO

Camila Garcel PANCOTE
Docente UNILAGO

RESUMO

A Química Farmacêutica Medicinal tem como principal objetivo o Planejamento e Desenvolvimento de novos fármacos. Os fármacos originados de processos de síntese orgânica estão superando, em número, aos obtidos de fontes naturais. Sendo assim, inúmeros processos de obtenção de fármacos estão sendo utilizados, desde modificações na estrutura das moléculas até a utilização de ferramentas computacionais que auxiliam no Planejamento de Fármacos. Portanto esse presente trabalho tem como principal objetivo a realização de revisão de alguns processos utilizados no planejamento e desenvolvimento de novos fármacos, tais como modificação molecular e utilização de ferramentas de modelagem molecular para realização de estudo de docking, baseando-se na estrutura da proteína-alvo.

PALAVRAS-CHAVE

desenvolvimento de fármacos, planejamento de fármacos, docking

INTRODUÇÃO

O Planejamento e Desenvolvimento de Novos Fármacos é uma área da Química Farmacêutica Medicinal, 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) (Pancote, 2009).

A quantidade de medicamentos de origem natural vem declinando paulatinamente, ao passo que aqueles de origem sintética aumentam constantemente. A síntese química está contribuindo 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, 1988; Ferreira, 2003).

A química medicinal possui métodos eficientes para otimizar a potência e o perfil farmacológico de substâncias, levando ao planejamento e síntese de substâncias cada vez mais ativas, com biodisponibilidade satisfatória, desprovido de toxicidade e metabolismo adequado ao seu emprego terapêutico. Estes métodos podem consistir de aproximação intuitiva, tais como a síntese de análogos, isômeros e isósteros ou outros processos de modificação molecular, como a simplificação molecular, a latenciação, a modificação de sistemas anelares, entre outros (Korolkovas, 1988; Wermuth, 2003d).

A partir do avanço da Biologia Molecular, inúmeros processos biológicos foram identificados, fornecendo diversos novos alvos farmacológicos para o planejamento e desenvolvimento de novos fármacos (Pancote, 2009).

A crescente necessidade por substâncias inovadoras na busca da cura de determinadas doenças. Portanto, esse trabalho consiste em breve revisão de processos utilizados no planejamento e desenvolvimento de novos fármacos, tais como modificação molecular e utilização de ferramentas de modelagem molecular para realização de estudo de docking, baseando-se na estrutura da proteína-alvo.

Processos de Modificação Molecular de Fármacos

A simplificação molecular consiste em estratégia de modificação molecular ou otimização de fármacos e/ou protótipos, permitindo a obtenção de novos análogos ativos de estruturas mais simples em relação ao protótipo. Na simplificação da estrutura do anestésico local cocaína à procaína, conservou-se a propriedade anestésica local, eliminando as propriedades narcóticas relacionadas à cocaína (figura 1) (Korolkovas, 1988; Barreiro, Fraga, 2001; Wermuth, 2003d).

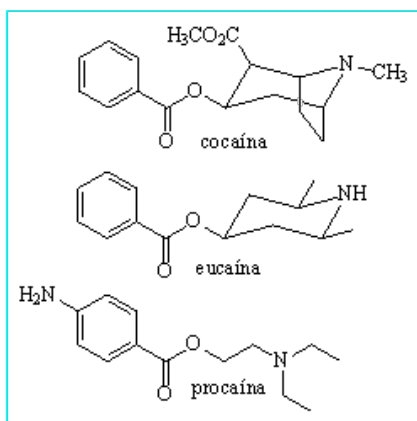


Figura 1. Modificação progressiva da estrutura da cocaína.

Quando moléculas ativas contêm sistemas cíclicos, eles podem ser abertos, expandidos, contraídos, retirados ou modificados de diversas maneiras. A disjunção de anéis tem como principal objetivo a simplificação progressiva em relação ao fármaco original. O objetivo é extrair informações sobre a estrutura mínima requerida para desenvolver atividade farmacológica (grupo farmacofórico). A síntese de tais moléculas é muito importante para exploração da interação ligante-receptor e para os estudos de modelagem molecular. A reorganização de sistemas anelares pode ser realizada por fusão ou dissociação destes sistemas de anéis (figura 2). Esta metodologia pode, às vezes, melhorar a solubilidade, alterando o perfil farmacológico e reduzindo a toxicidade do fármaco utilizado como protótipo. A dissociação do grupo benzênico do sistema anelar fundido da estrutura do fármaco

antipsicótico biperidol originou o fármaco espiroperidol, o qual apresentou atividade semelhante, porém melhor solubilidade e menor toxicidade (figura 3) (Wermuth, 2003c).

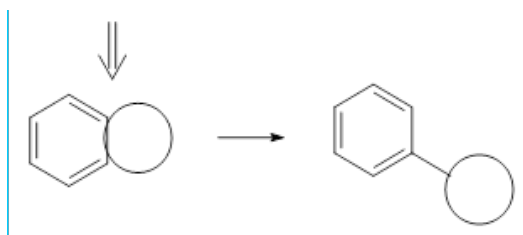


Figura 2. Dissociação de sistemas anelares fundidos.

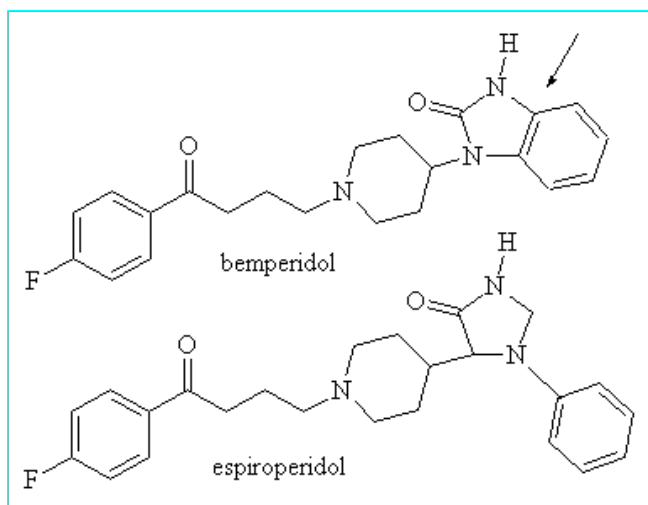


Figura 3. Dissociação do grupo benzênico do sistema anelar fundido da estrutura do biperidol resultando no espiroperidol.

Outro método de modificação molecular é a síntese de séries homólogas. O conceito de séries homólogas foi introduzido na química orgânica por Gerhardt e possui o mesmo significado na Química Farmacêutica, ou seja, diferencia as moléculas da série homóloga somente pela introdução de um grupo metilênico (esquema 1). Quando a inserção do grupo metilênico se dá em uma cadeia, origina homólo-

go linear e quando ocorre em um sistema cíclico, origina homólogo cíclico. No entanto, pode haver variações neste processo, como a inserção de um grupamento metila, originando homólogo ramificado. Ward et al. (1992) sintetizaram e avaliaram a afinidade dos homólogos de 1-metil-1,2,3,4-tetraidropiridilpirazinas ao receptor muscarínico M₁, por IC₅₀. A variação dos valores de IC₅₀ para a seqüência de O-metila para O-butila foi de 850nM para 17nM, respectivamente (figura 4) (Wermuth, 2003b).

ESQUEMA 1

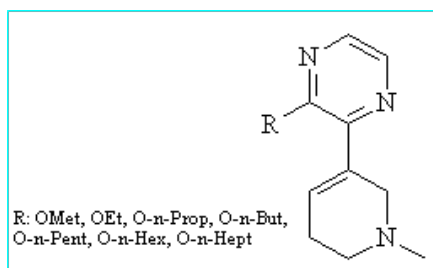
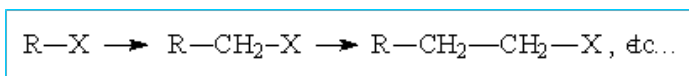


Figura 4. Série de homólogos monoalquilados de 1-metil-1,2,3,4-tetraidropiridilpirazinas – agonistas de receptores muscarínicos.

Um dos métodos mais empregados 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. Esta definição é bastante abrangente e literaturas mais específicas costuma dividir pró-farmacos em três classes: bioprecursores, pró-fármacos clássicos e fármacos dirigidos (Korolkovas, 1988; Wermuth, 2003a).

Os bioprecursores são moléculas resultantes de modificação molecular, formando assim novos compostos, que podem sofrer metabolização enzimática, transformando-se em metabólitos ativos (Wermuth, 2003a).

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 per se ou inativos quando comparados à molécula matriz e devem sofrer reação de hidrólise química ou enzimática para liberar o princípio ativo (Wermuth, 2003a).

Os fármacos devem atravessar inúmeras barreiras no organismo e estas podem limitar a utilização clínica desse fármaco. Estas limitações estão relacionadas às fases farmacocinéticas e farmacotécnicas, além da toxicidade relacionada à irritação local ou à distribuição em outros tecidos (Korolkovas, 1988).

No caso de antiinflamatórios, os pró-fármacos reduzem os riscos de irritação gástrica, permitindo, assim, sua utilização em casos de tratamento prolongado (Wermuth, 2003a).

Pró-fármacos lipóides, nos quais a função carbonila esterifica hidroxilas alcólicas livres de 1,2- ou 1,3-diglicerídeos são bem absorvidos e apresentam alto linfotropismo. No AINEs 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, 2003a).

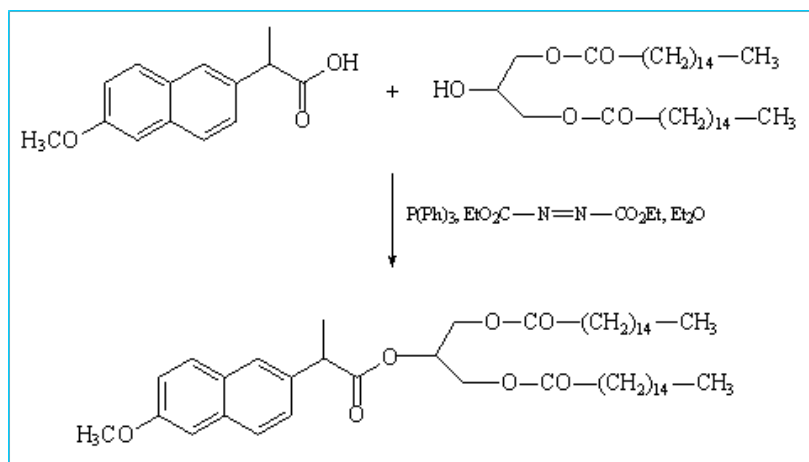


Figura 5. Síntese do naproxeno-2-glicerídeo.

Modelagem Molecular no Planejamento de Fármacos

Uma vez conhecida a estrutura do receptor eleito como alvo terapêutico adequado para o tratamento de uma patologia pode-se, por complementaridade molecular, planejar uma molécula capaz de interagir eficazmente com este receptor. Esta estratégia de planejamento, geralmente emprega técnicas de química computacional, em que a modelagem molecular é ferramenta extremamente útil. A modelagem molecular consiste em uma técnica empregada para se estudar as características estruturais e propriedades físico-químicas de uma substância, empregando recursos da química computacional acopladas a interfaces gráficas. Esta, por sua vez, permite a obtenção de modelos tridimensionais (3D) representativos (figura 6) (Barreiro, Fraga, 2001; Amaral, Montanari, 2002; Wermuth, 2003d).

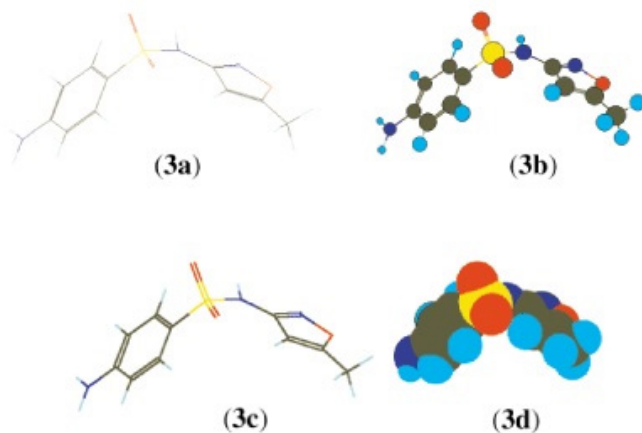


Figura 6. Diferentes representações da molécula do fármaco sulfametoxazol: 3a. arame; 3b. cilindro e esfera; 3c. cilindro e 3d. “space filling”. (Fonte: adaptado de Carvalho et al., 2003).

O estudo de docking (figura 7) 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 (Gund, 1996; Itai et al., 1996; McConkey, 2002).

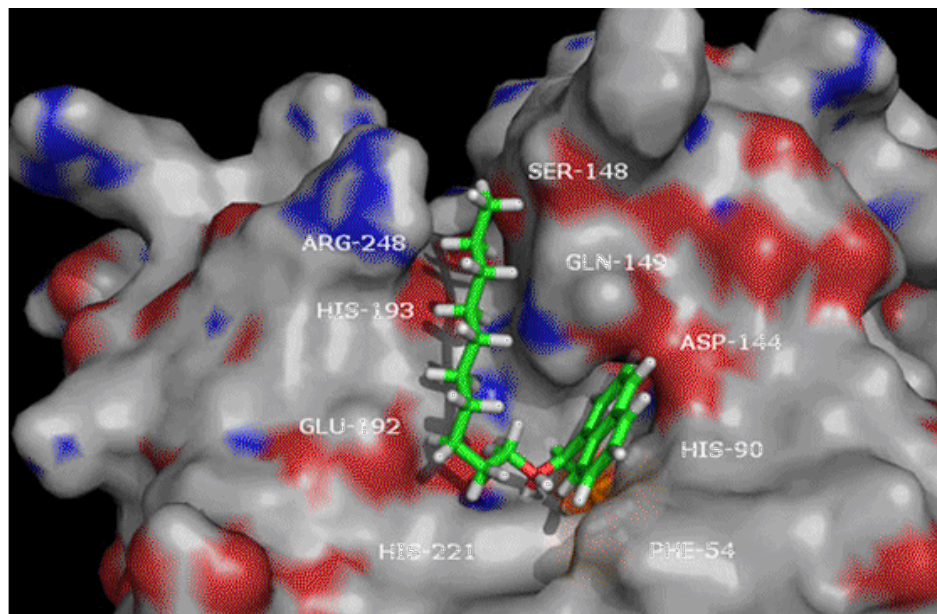


Figura 7. Docking de inibidor da enzima ácido púrpura fosfatase (PAP) humana, envolvida no processo da osteoporose (Fonte: http://www.scmb.uq.edu.au/academicstaff/mcgeary/medicinal_chemistry.htm)

A interação do fármaco ao receptor é estereoespecífica, em que o receptor reconhece determinados 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 existem métodos de ligantes rígidos com receptores rígidos. Devem-se considerar todos os graus de liberdade da molécula (rotacionais e translacionais). A conformação preferida é então minimizada, entretanto esta conformação pode não corresponder com a conformação bioativa (Itai et al., 1996; McConkey et al., 2002; Bursulaya et al., 2003).

O processo de docking consiste em três componentes cor-

relacionados: a identificação do sítio de ligação, a pesquisa de um algoritmo eficiente e uma função de contagem. O sítio de ligação pode ser identificado por comparação com a proteína co-cristalizada com ligante diferente (figura 8).



Figura 8. Proteína receptora do AMPcíclico isolada do a partir de uma cepa do *Mycobacterium tuberculosis*, o agente etiológico causador da tuberculose. (Fonte: <http://www.uff.br/sbqrio/novidades/Novidades2009/Proteina%20reguladora%20da%20expressao%20genica%20pode%20ser%20novo%20alvo%20farmacologico%20no%20combate%20a%20tuberculose.html>)

Os algoritmos de pesquisa podem gerar um número bastante satisfatório de configurações as quais são avaliadas por funções de contagem. Os algoritmos de pesquisa incluem: dinâmica molecular (utiliza equações de movimento de Newton para o cálculo de soluções); método de Monte Carlo (simula estruturas moleculares por meio de processos aleatórios e randômicos); algoritmo genético (codifica variáveis de graus de liberdade, criando populações randômicas, de tamanhos constantes); método baseado no fragmento (fragmenta o ligante, liga cada fragmento separadamente ao receptor e liga-os novamente); método de pontos complementares (baseado na avaliação do contorno e/ou da complementaridade química entre interações moleculares); método de distância geométrica (baseia-se nas distâncias intra e intermoleculares); pesquisa Tabu (baseia-se em processos estocásticos nos quais novas conformações randômicas são geradas, partindo de conformações iniciais); pesquisa sistemática (analisa todas as conformações possíveis, partindo de modelos rígidos) (Kaapro, Ojanen, 2002; McConkey et al., 2002).

O campo de força é utilizado para calcular a energia e a geome-

tria da molécula, a qual é obtida pela soma de todas as interações de forças envolvidas. Geralmente, são empregados para gerar previsões precisas para complexo ligante-receptor por meio da interpolação e extrapolação relativas a modelos experimentais simples. Os modelos clássicos de campo de força incluem AMBER (utilizado especialmente para macromoléculas biológicas), CHARMM (utilizado em dinâmica molecular) e CVFF (utilizado principalmente em materiais orgânicos para prever estruturas e energias de ligação) (Kaapro, Ojanen, 2002).

Os programas utilizados em docking são inúmeros, dentre eles destacam-se Autodock , Dock, FlexX e Gold (Kaapro, Ojanen, 2002; Bursulaya et al., 2003).

CONCLUSÃO

Inúmeros processos são utilizados na obtenção de novos fármacos, sendo a modificação molecular, auxiliada por ferramentas computacionais um dos principais. O conhecimento do sítio de interação do fármaco ao receptor possibilita o planejamento de estruturas de novas substâncias candidatas a protótipos de novos fármacos. A fim de atender a demanda por compostos bioativos inovadores por parte das indústrias farmacêuticas, tornou-se crescente a busca por softwares modernos para auxiliar nos processos de modificação molecular, visando a obtenção de moléculas potentes no combate a inúmeras doenças.

NOTAS

Agradecimento à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP) e à União das Faculdades dos Grandes Lagos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARVALHO, I., PUPO, M., BORGES, A.D.L., BERNARDES, L.S.C. Introdução a Modelagem Molecular de Fármacos no Curso Experimental da Química Farmacêutica. Química Nova, v. 26, n. 3, 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.

KOROLKOVAS, A. Essentials of Medicinal Chemistry. 2ed. New York: Wiley, 1988.

WERMUTH, C. G. Strategies in the search for new leads compounds or original working hypothesis. In: WERMUTH, C. G. The Practice of Medicinal Chemistry. 2ed. San Diego: Academic Press, 2003d, p.69-89.

BARREIRO, E. J., FRAGA, C. A. M. Química Medicinal. As bases moleculares da ação dos fármacos. 1ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.

WERMUTH, C. G. Molecular variations in homologous series: vinyllogues and benzologues. In: WERMUTH, C. G. The Practice of Medicinal Chemistry. 2ed. San Diego: Academic Press, 2003b, p.175-188.

WERMUTH, C. G. Ring transformations. In: WERMUTH, C. G. The Practice of Medicinal Chemistry. 2ed. San Diego: Academic Press, 2003c, p.215-231.

WARD, J. S., MERRITT, L., KLIMKOWSKI, V. J. LAMB, M. L., MITCH, C. H., BYMASTER, F. B., SAWYER, B., SHANNON, H. E., OLESEN, P. H., HONORÉ, T., SHEARDOWN, M. J., SAUERBERG, P. Novel functional M1 selective muscarinic agonists. 2. Synthesis and structure-activity relationships of 3-pyrazinyl-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridines. Construction of a molecular model for the M1 pharmacophore. Journal of Medicinal Chemistry, v. 35, p. 4011-4019, 1992.

WERMUTH, C. G. Designing prodrugs and bioprecursors. In: WERMUTH, C. G. The Practice of Medicinal Chemistry. 2ed. San Diego: Academic Press, 2003a, p.561-585.

AMARAL, A. T., MONTANARI, C. A. Química Medicinal: 25 anos de planejamento racional de fármacos. Química Nova, v. 25, suppl. 1, p.39-44, 2002.

GUND, T. Molecular modeling of small molecules. In: COHEN, N. C. Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design. 1ed. San Diego: Academic Press, 1996, p.55-92.

ITAI, A., MIZUTANI, M. Y., NISHIBATA, Y., TOMIOKA, N. Computer-assisted new lead design. In: COHEN, N. C. Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design. 1ed. San Diego: Academic Press, 1996, p.93-137.

McCONKEY, B. J., SOBOLEV, V., EDELMAN, M. The performance of current methods in ligand-protein docking. Current Science, v. 83, n. 7, p. 845-856, 2002.

BURSULAYA, B. D., TOTROV, M., ABAGYAN, R., BROOKS, C. L. Comparative study of several algorithms for flexible ligand docking. Journal of computer-aided molecular design, v. 17, p. 755-763, 2003.

KAAPRO, A., OJANEN, J. Protein docking. <http://www.lce.hut.fi/>

teaching/S-114.500/k2002/Protdock.pdf.acessado acessado em
20/04/2004.