

# Interações fármaco-receptor: aplicações de técnicas computacionais em aula prática sobre a evolução dos inibidores da enzima ECA

Maurício T. Tavares<sup>1</sup>(PG), Marina C. Primi<sup>1</sup>(PG), Michelle C. Polli<sup>2</sup>(PQ), Elizabeth I. Ferreira<sup>1</sup>(PQ), Roberto Parise-Filho<sup>1\*</sup>(PQ). \*roberto.parise@usp.br

<sup>1</sup>Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Farmácia, Universidade São Francisco, Campinas, Brasil.

Palavras Chave: química farmacêutica medicinal, inibidores da ECA, interações fármaco-receptor, planejamento de fármacos, modelagem molecular.

## Introdução

Contemplar todos os aspectos moleculares envolvidos na interação entre um fármaco e seu receptor biológico é, certamente, um dos maiores desafios no ensino da Química Farmacêutica Medicinal aos graduandos em Farmácia. Sendo assim, desenvolver no estudante a habilidade de raciocinar criticamente a respeito da estrutura do fármaco e a intensidade da resposta biológica que este provoca não é uma tarefa fácil. Neste sentido, estratégias didáticas que fazem uso de recursos tecnológicos e audiovisuais podem contribuir para o processo de ensino-aprendizagem, tornando-o lúdico e permitindo que o estudante vivencie as interações fármaco-receptor (F-R) de forma totalmente singular<sup>1</sup>.

Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) são fármacos utilizados para o tratamento da hipertensão, que possuem mecanismo de ação e relação estrutura-atividade (REA) bem estabelecidos. Essa classe de fármacos ilustra com exatidão a importância de se explorar as interações entre o ligante e seu sítio de interação, bem como os benefícios obtidos ao explorá-las. Exemplos de fármacos pertencentes à classe dos iECAs são o captopril, o enalapril e o ramipril<sup>2</sup>.

Como a disposição espacial destes fármacos junto ao sítio catalítico da enzima ECA já foi descrita na literatura, estas informações podem ser utilizadas em prol do ensino químico-farmacêutico. Face ao exposto, o presente trabalho apresenta uma abordagem didática mais avançada, que busca trabalhar os aspectos teóricos relativos às interações F-R em uma experiência de prática computacional<sup>3</sup>.

Esta atividade foi inserida, com bons resultados, no plano de atividades da disciplina de Química Farmacêutica do curso de Farmácia da Universidade São Francisco (USF) - Campus Campinas-Swift.

## Resultados e Discussão

O procedimento desta aula prática foi planejado para ser trabalhado em 4 horas/aula, sendo os temas subdivididos nas etapas: Aquisição e Análise, Manipulação e Tratamento dos complexos cristalografados e Interpretação dos Resultados.

**Aquisição e Análise:** a partir do *Protein Data Bank* (PDB - [www.rcsb.org/pdb/home/home.do](http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do)) são salvos os arquivos-texto, que contêm as coordenadas cartesianas dos complexos cristalografados dos co-cristais 1UZf, 1UZE e 2X92, referentes à enzima ECA complexada ao captopril, ao enalaprilato (forma ativa do enalapril) e ao

ramiprilato (forma ativa do ramipril), respectivamente. Posteriormente, a partir do banco de imagens PDBsum ([www.ebi.ac.uk/pdbsum/](http://www.ebi.ac.uk/pdbsum/)), o estudante visualiza o diagrama LIGPLOT de cada complexo cristalografado e identifica os diferentes aminoácidos do bolsão catalítico que efetivamente realizam interações com cada fármaco, bem como a natureza destas interações.

## Manipulação e Tratamento dos Complexos

**Cristalografados:** nesta etapa, o estudante é apresentado aos aspectos tridimensionais relevantes à interação entre a macromolécula e o ligante em questão. Esta etapa se inicia no programa WebLabViewer Lite 4.2. Neste, visualizam-se a disposição dos átomos presentes no cristal (enzima, fármaco, íon  $Zn^{2+}$ , artefatos de cristalização e moléculas de água) e, para melhor visualização, trata-se cada arquivo excluindo átomos que não participam das interações F-R. Após esse processo, é possível visualizar de forma clara os fármacos juntamente aos aminoácidos que compõem o bolsão catalítico.

**Interpretação dos Resultados:** São observadas as distâncias interatômicas entre os átomos de cada fármaco e os átomos dos resíduos de aminoácidos da ECA. A partir desses dados, os estudantes geram os mapas de potencial eletrostático dos aminoácidos que compõem o bolsão catalítico da enzima e também de cada fármaco, identificando as regiões de maior e menor densidade eletrônica em ambos. Posteriormente, os alunos verificam a complementaridade existente entre micro e macromolécula na formação do complexo F-R. Comparando-se os mapas gerados para cada fármaco, podem-se discutir os aspectos positivos que cada modificação molecular conferiu ao enalapril e ao ramipril, em comparação ao antecessor, captopril.

## Conclusões

A atividade apresentada tem sido executada com êxito pelos estudantes de graduação do 5º semestre de Farmácia da USF, na disciplina de Química Farmacêutica, revelando-se uma estratégia de baixo custo agregado e elevado aproveitamento.

Sua aplicação como instrumento didático aprimora a compreensão dos aspectos inerentes à formação do complexo F-R, tornando o ensino mais interessante para os discentes e fixando de modo mais eficaz os conceitos envolvidos.

## Agradecimentos

FAPESP (2013/15947-3, 2013/18160-4), CAPES e CNPq.

<sup>1</sup>Roberts, J. R.; Hagedorn, E.; Dillenburg, P.; Patrick, M.; Herman, T. *Biochem. Mol. Biol. Educ.* **2005**, *33*, 105. <sup>2</sup>Lemke, T. L.; Williams, D. A.; Roche, V. F.; Zito, S. W. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*; 6th ed.; Lippincott Williams & Wilkins, **2008**; 738-768. <sup>3</sup>Barreiro, E. J.; Rodrigues, C. R. *Quim. Nova.* **1997**, *20*, 1.