

Aplicação da Modelagem Molecular no ensino de Química Farmacêutica

Carolina H. Andrade (PG)^{1*}, Gustavo H. G. Trossini (PG), Vanessa A. Otelo (PG), Jeanine Giarolla (PG), Kátia C. A. Botelho (PG), Guilherme C. Matsutami (PG), Camila G. Pancote (PG), Elizabeth I. Ferreira (PQ), Carla M. S. Menezes (PQ) *carolhorta@usp.br

Programa de Pós-graduação em Fármaco e Medicamentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP, Av. Prof. Lineu Prestes 580, Bloco 13 sup., CEP 05508-900 São Paulo.

Palavras Chave: modelagem molecular, ensino, química farmacêutica-medicinal.

Introdução

A modelagem molecular (MM), ao auxiliar na compreensão e predição do comportamento de sistemas biomoleculares¹, representa ferramenta importante para o planejamento racional de novos candidatos a fármacos^{2,4}. O campo da MM vem crescendo desde a década de 1980, com o desenvolvimento e barateamento de recursos computacionais, avanços em química teórica, cristalografia de raios-X e RMN². Isto permitiu grande contribuição na descoberta de novos ligantes, conduzindo rápidos progressos em pesquisas e despertando o interesse tanto no meio acadêmico como em indústrias farmacêuticas^{2,3}. Além disso, a MM pode vir a desempenhar papel de grande valia nos processos de ensino e aprendizagem, por ressaltar aspectos relevantes das disciplinas de Química Farmacêutica Medicinal e de Planejamento de Fármacos^{1,4}. Os estudos de propriedades estéricas, eletrônicas e físico-químicas, de mecanismo de ação, da relação estrutura química-atividade biológica (REA) e das interações fármaco/ligante-receptor são aspectos teóricos que podem ser explorados através da MM^{1,3,4}.

À vista do exposto, este trabalho tem por objetivo aplicar a MM no auxílio à compreensão de tópicos essenciais destas disciplinas. Utilizou-se o programa Spartan O2 para Linux v. 119 e o método semi-empírico AM1⁵. Seguiram-se as etapas de otimização da geometria, análise conformacional e cálculo de determinação de carga de ponto único.

Resultados e Discussão

Semelhanças estereoeletrônicas são observadas na substituição isostérica clássica do átomo de hidrogênio da posição 5 da base pirimidínica uracila pelo átomo de flúor, produzindo o antimetabólito 5-fluoruracila. Outro exemplo é o isosterismo não-clássico entre o grupo carboxila do PABA e o grupo sulfonamida na formação da sulfanilamida.

No planejamento de fármacos agonistas e antagonistas, a presença de grupos volumosos e pontos adicionais de interação com o receptor no antagonista é visível quando se observam as estruturas da morfina (agonista), nalorfina (agonista

parcial) e naloxona (antagonista) no modelo CPK. A condição de agonista parcial é caracterizada pela flexibilidade do grupamento alila da piperidina, o que não ocorre na naloxona, que possui uma hidroxila na posição 14, promovendo rigidez ao grupamento e impedimento estérico. Aumento de volume molecular e lipofilicidade foram observados nos antagonistas em relação ao agonista.

A aplicação da MM nos estudos de REA de bloqueadores de canal de cálcio 1,4-diidropiridínicos, permite observar a influência estérica do substituinte na posição 4, restringido a orientação perpendicular entre os anéis fenila e 1,4-diidropiridínicos. Esta característica é essencial à atividade biológica e corrobora a maior atividade dos derivados *orto*-substituídos em relação aos análogos *meta* e *para*.

No estudo do metabolismo do paracetamol, o MEP (mapa de potencial eletrostático) evidencia a alta reatividade do intermediário iminoquinona, o que explica a hepatotoxicidade deste fármaco.

O estudo do mecanismo de ação de agentes alquilantes torna-se mais compreensível quando se analisam as superfícies de van der Waals, de MEP e de distribuição dos orbitais moleculares de HOMO (*Highest Occupied Orbital Molecular*) e LUMO (*Lowest Unoccupied Orbital Molecular*) da mecloretamina e seu intermediário aziridínio, o que condiciona a alta reatividade destes compostos. Em adição, semelhanças estereoeletrônicas entre antibióticos beta-lactâmicos e o grupamento D-alanil-D-alanina do peptidoglicano ilustram a inibição da síntese da parede celular bacteriana e conseqüente atividade quimioterápica.

Conclusões

A geração, visualização e manipulação molecular características da MM proporcionam contribuições significativas ao ensino e aprendizagem da Química Farmacêutica.

Agradecimentos

CAPES, CNPq e FAPESP.

¹Barreiro, E. J. *et al. Quím. Nova* **1997**, 20, 300.

²Cohen, N. C. The molecular modeling perspective in drug design. In: Cohen, N. C. *Guidebook on molecular modeling drug design*, San Diego: Academic Press, 1996. p. 1-17.

³Wermuth, C. G., *The practice of medicinal chemistry*, London: Academic Press, 2^a Ed., 2003, p.189-231.

⁴Carvalho, I.; Borges, A.D. L. e Bernardes, L. S. C. *J. Chem. Educ.* **2005**,

82, 588.

⁵Dewar, M. J. S. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3902.