

Como a Indústria Farmacoquímica Pode se Beneficiar da Dinâmica Molecular

O crescimento econômico brasileiro ocorrido no início desse século e a crise que se instalou nas principais economias ocidentais montaram um panorama que projetou o país a uma posição de destaque mundial. A imagem do Brasil no exterior se alterou drasticamente, sendo visto, atualmente, como uma potência ascendente.

A indústria Química aproveitou esse ambiente e obteve um aumento sistemático de suas exportações, alcançando a marca de US\$ 13,1 bilhões de dólares em 2010 e US\$ 15,7 bilhões* de dólares em 2011. O segmento de produtos farmacêuticos seguiu essa mesma tendência com US\$ 1,276 bilhões de dólares em exportações em 2010 e US\$ 1,448 bilhões de dólares em 2011. Contudo, esse expressivo crescimento das exportações foi acompanhado por um respectivo aumento das importações. Essa composição gerou um déficit recorrente, que atingiu US\$ 22,1 bilhões de dólares em 2010 e US\$ 20,1 bilhões de dólares em 2011. Esse desequilíbrio da balança comercial evidencia a existência de uma oportunidade, de crescimento da Indústria Química e Farmoquímica por meio da inclusão de novas técnicas e o desenvolvimento de novos produtos. Esse investimento em investigação e desenvolvimento é capaz de alterar substancialmente o quadro atual da balança comercial e aumentar a competitividade das empresas.

Nessa perspectiva de inovação tecnológica, a Dinâmica Molecular se destaca, por ser uma das mais modernas técnicas e já apresentar contribuições para as indústrias Química e Farmoquímica. Ela também apresenta um grande potencial de crescimento, como toda técnica moderna.

A Dinâmica Molecular é a designação dada à simulação computacional do movimento das partículas, que formam um sistema de interesse. Nessa simulação, as diversas interações existentes entre as partículas, que compõem o sistema, são descritas por funções matemáticas. O conjunto de funções e parâmetros utilizados para representar as

interações em uma Dinâmica Molecular é denominado campo de força. Atualmente, a grande versatilidade da Dinâmica Molecular se deve, basicamente, à existência de uma grande variedade de campos de força, que foram desenvolvidos especificamente para simular diferentes sistemas.

Uma das primeiras contribuições de impacto da Dinâmica Molecular ocorreu com o estudo do enovelamento de uma proteína globular bovina¹. Alguns anos depois, essa metodologia foi aplicada na simulação de ácidos nucleicos e moléculas orgânicas². Essa técnica também se mostrou útil não só na descrição espacial desses sistemas como também no estudo de outras propriedades, em especial as propriedades espectroscópicas³.

A Indústria Farmoquímica já se beneficia de métodos da Química Computacional, para aumentar sua eficiência no desenvolvimento de novas drogas. Atualmente, um projeto de nova droga tem 35% de chances de se tornar um produto viável. A Dinâmica Molecular contribui de variadas formas com esse fator.

A eficiência de uma droga está diretamente relacionada com o seu reconhecimento pelo receptor. Esse é um processo dinâmico, cujo componente cinético não pode ser acessado, por RMN ou cristalografia de raio-X, mas pode ser analisado por meio da Dinâmica Molecular. Dessa forma, as informações espectroscópicas de um pró-fármaco são aprimoradas com os dados da Dinâmica Molecular, para a obtenção de um panorama mais completo do processo, o que melhora a avaliação da eficiência da molécula teste.

Outra situação de destaque é o reconhecimento de sítios de ligação críptico (cryptic binding sites), que são regiões alternativas da molécula para a recepção de drogas e que aumentam significativamente a eficiência da droga. A identificação desses sítios por métodos cristalográficos é muito difícil. A ferramenta mais adequada para isso é a Dinâmica Molecular. Um caso exemplar dessa utilização foi a realização da Dinâmica

Molecular do HIV integrase⁴. Nessa simulação, foi encontrado um sítio crítico que não havia sido identificado por meio de estruturas cristalográficas. Esse achado direcionou as pesquisas da Companhia Merck, resultando na produção do ratelgravir, um efetivo anti-retroviral, inibidor do HIV integrase.

O docking molecular, que é um método para a previsão da orientação e a energia de ligação entre uma molécula e seu receptor, também é aprimorado com a utilização da Dinâmica Molecular. As análises de docking considerando as moléculas rígidas e relaxadas, por meio da Dinâmica Molecular, são frequentemente muito diferentes. A aproximação entre um fármaco e a macromolécula receptora promove modificações estruturais e energéticas, em ambas as moléculas. Estas alterações podem ser determinantes na avaliação estrutural e energética dessa interação.

Os aspectos levantados a respeito da Dinâmica Molecular mostram a atual capacidade de inovação, existente nessa técnica, para a Indústria Farmoquímica Brasileira. Porém, essa capacidade é pequena frente ao potencial latente desse método. O aumento contínuo da capacidade de processamento dos computadores, o aprimoramento dos programas e dos algoritmos de cálculo, aliados ao desenvolvimento de campos de força mais elaborados, não permitem enxergar, em curto prazo, quais são os limites existentes para essa técnica. Por isso, as Indústrias Farmoquímicas que incorporem a Dinâmica Molecular na sua inovação tecnológica terão

uma vantagem competitiva ímpar em médio prazo, pois, além do domínio da técnica, elas irão influenciar no seu desenvolvimento, por meio de parcerias com as universidades e os centros de pesquisa, para que a Dinâmica Molecular atenda as suas necessidades de maneira específica.

Referências

1. McCammon, J. A.; Gelin, B. R.; Karplus, M. *Nature*, 267, **1977**, 585-590.
2. Cornell, W. D.; Cieplak, P.; Bayly, C. I.; Gould, I. R.; Merz Jr., K. M.; Ferguson, D. M.; Spellmeyer, D. C.; Fox, T.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A.; *J. Am. Chem. Soc.* 117, **1995**, 5179-5197
3. Talley, T. T.; Yalda, S.; Ho, K-Y; Tor, Y.; Soti, F.S.; Kem, W.R.; Taylor, P. *Biochemistry*, 45, **2006**, 8894-8902.
4. Schames, J.R., R.H. Henchman, J.S. Siegel, C.A. Sotriffer, H. Ni, J.A. McCammon. Discovery of a Novel Binding Trench in HIV Integrase. *J. Med. Chem.* 47, **2004**, 1879-1881.

José R. S. Politi

Universidade de Brasília, Instituto de Química, CP 4478, Brasília, DF.
e-mail: politi@unb.br