

Integração do uso de técnicas de análise computacional na P&D farmacêutica moderna

Integrating the use of computational analysis techniques into modern pharmaceutical R&D

Integración del uso de técnicas de análisis computacional en la I+D farmacéutica moderna

Recebido: 27/04/2022 | Revisado: 06/05/2022 | Aceito: 08/05/2022 | Publicado: 14/05/2022

Maria Rosana Marques da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-8224>

Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: mariarosanamarquessilva@gmail.com

Polyanna dos Santos Negreiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2254-9523>

Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: polyannanegreiros4@gmail.com

Pauline Sousa dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5148-7926>

Faculdade CHRISFAPI Piripiri, Brasil

Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: paulinesousasantos@gmail.com

Resumo

O caminho do processo de desenvolvimento de novas moléculas destinadas a fármacos é longo e complexo. Desse modo, as técnicas *in silico* são amplamente utilizadas para a descoberta de medicamentos. Este estudo tem como objetivo analisar a importância das técnicas computacionais no cenário da pesquisa e desenvolvimento farmacêutico atual (P&D). Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, onde após análise dos 202 artigos encontrados em bancos de dados científicos 11 foram selecionados com base nos critérios de inclusão: artigos de pesquisa publicados nos últimos dez anos, e critérios de exclusão: teses, monografias e artigos de revisão. Os trabalhos aqui expostos aplicaram métodos computacionais de desenvolvimento de fármacos como *docking* molecular, dinâmica molecular e análises de administração, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET). Os fitoconstituintes foram isolados das seguintes plantas *Rhoeo spathacea*, *Pluchea indica*, *Piper Longum*, *Piper Nigrum*, *A. paniculata*, *E. harmandiana*, *S. flavescens*, *Justicia gendarussa* Burm f. e *Punica granatum*, além dos metabólitos secundários como flavonoides, flavonas e polifenóis, que confirmaram-se nestes estudos como candidatos a fármacos, por possuir ação inibitória potente contra os alvos moleculares propostos. Observou-se nestes estudos que as técnicas computacionais de desenvolvimento de drogas, utilizando as estratégias de *docking* molecular e dinâmica molecular, foram bem sucedidas em descobrir novas entidades químicas com potente atividade biológica, provindos de produtos naturais. Denota-se como perspectivas que a P&D terá cada vez um papel protagonista nas técnicas de simulações, uma vez que estas promovem economia de custos, tempo reduzido e inovação de medicamentos.

Palavras-chave: Simulação de acoplamento molecular; Simulação de dinâmica molecular; Produtos biológicos; Descoberta de drogas; Ensino.

Abstract

The path of the development process of new molecules for drugs is long and complex. Thus, *in silico* techniques are widely used for drug discovery. This paper aimed to analyze the importance of computational techniques in the current pharmaceutical research and development (R&D) scenario. This is an integrative literature review, which after the analysis of 202 articles found in scientific databases 11 were selected based on the inclusion criteria: research articles published in the last ten years, and exclusion criteria: theses, monographs, and review articles. The work shown here applied computational methods of drug development such as molecular docking, molecular dynamics and analyses of administration, distribution, metabolism, excretion and toxicity (ADMET). The phytoconstituents of the studies under analysis were isolated from the following plants *Rhoeo spathacea*, *Pluchea indica*, *Piper Longum*, *Piper Nigrum*, *A. paniculata*, *E. harmandiana*, *S. flavescens*, *Justicia gendarussa*, Burm f. and *Punica granatum*, besides the secondary metabolites such as flavonoids, flavones and polyphenols, which have been confirmed in these studies as drug candidates, by possessing potent inhibitory action against the proposed molecular targets. It was observed in these studies that computational drug development techniques, using the strategies of molecular docking and molecular dynamics, have been successful in discovering new chemical entities with potent biological activity from

natural products. It denotes as prospects that R&D will increasingly play a leading role in simulation techniques, as these promote cost savings, reduced time, and medication innovation.

Keywords: Molecular docking simulation; Molecular dynamics simulation; Biological products; Drug discovery; Teaching.

Resumen

El camino del proceso de desarrollo de nuevas moléculas de medicamentos es largo y complejo. Así, las técnicas in silico se utilizan ampliamente para el descubrimiento de fármacos. Este estudio pretende analizar la importancia de las técnicas computacionales en el actual escenario de investigación y desarrollo (I+D) farmacéutico. Se trata de una revisión bibliográfica integradora, en la que tras el análisis de 202 artículos encontrados en bases de datos científicas se seleccionaron 11 en base a criterios de inclusión: artículos de investigación publicados en los últimos diez años, y criterios de exclusión: tesis, monografías y artículos de revisión. Los trabajos aquí expuestos aplicaron métodos computacionales de desarrollo de fármacos como el docking molecular, la dinámica molecular y los análisis de administración, distribución, metabolismo, excreción y toxicidad (ADMET). Los fitoconstituyentes se aislaron de las siguientes plantas *Rhoeo spathacea*, *Pluchea indica*, *Piper Longum*, *Piper Nigrum*, *A. paniculata*, *E. harmandiana*, *S. flavescens*, *Justicia gendarussa* Burm f. y *Punica granatum*, además de los metabolitos secundarios como flavonoides, flavonas y polifenoles, que se confirmaron en estos estudios como candidatos a fármacos, por poseer una potente acción inhibitoria contra las dianas moleculares propuestas. En estos estudios se observó que las técnicas computacionales de desarrollo de fármacos, utilizando las estrategias de docking molecular y dinámica molecular, tuvieron éxito en el descubrimiento de nuevas entidades químicas con potente actividad biológica, procedentes de productos naturales. Denota las perspectivas de que el P&D tiene cada vez un papel protagonista en las técnicas de simulación, una vez que éstas promueven la economía de costes, el tiempo reducido y la innovación de medicamentos.

Palabras clave: Simulación del acoplamiento molecular; Simulación de dinámica molecular; Produits biologiques; Descubrimiento de fármacos; Enseñanza.

1. Introdução

O caminho do processo de desenvolvimento de novas moléculas destinadas a fármacos é longo e complexo, posto que, demanda elevados custos e interação das ciências e tecnologias vigentes. O empenho de diversas novas estratégias desenvolvidas nos últimos anos em conjunto promoveu inovação terapêutica para o tratamento de diversas doenças. Continuamente novos métodos são desenvolvidos em proposito de expandir a eficiência do processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D) através das inovações tecnológicas, científicas e empresariais (Amaral et al., 2017).

Deste modo, as técnicas in silico são amplamente utilizadas fazendo com que os diversos métodos computacionais passem por constantes evoluções. Os pesquisadores utilizam o método de triagem virtual (VS, do inglês Virtual Screening) afim de pesquisar bibliotecas e bancos de químicos, devido a sua popularidade na descoberta de medicamentos. Existem outras técnicas computacionais para pesquisar semelhanças e dissimilaridades moleculares, possíveis propriedades da molécula, dentre outros (Jónsdóttir et al., 2005).

É digno notar, o estudo das relações quantitativas entre a estrutura química e atividade biológica (QSAR, do inglês Quantitative Structure-Activity Relationships) com o objetivo na montagem de modelos matemáticos que comparem a estrutura química à atividade biológica de uma classe de compostos análogos (Almeida et al., 2010).

Em suma, vale destacar os métodos de descoberta de drogas baseados em ligantes (LBDD, do inglês Ligand-Based Drug Design) e descoberta de droga baseada na estrutura do receptor (SBDD, do inglês Structure-Based Drug Design). Mais especificamente o LBDD é uma técnica de projetos de drogas relacionado aos compostos ativos com destino às proteínas alvos, enquanto o SBDD é uma técnica de design de drogas fundamentada na estrutura do sítio ativo da proteína alvo (Asai et al., 2018).

Dessa forma, o presente trabalho tem por objetivo analisar a importância destas ferramentas da química medicinal, no desenvolvimento e melhoramento de moléculas bioativas com atividade farmacológica procedentes de metabólicos secundários de plantas e como isso tem impactado a P&D farmacêutica atual.

2. Metodologia

2.1 Tipo de estudo

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura (RI). Este método de pesquisa possibilita a síntese de múltiplos estudos publicados e permite conclusões gerais a respeito de um determinado campo de estudo. A RI abrange uma análise ampla da literatura, favorecendo as discussões sobre os métodos e os resultados de pesquisas, bem como indagações para futuros estudos (Mendes et al., 2008).

2.2 Seleção da amostra

A coleta de dados foi realizada por meio de consulta a publicações nas bases de dados SCIENCE DIRECT e PUBMED. Utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), no período de setembro e outubro de 2021. Os descritores foram definidos por serem empregados em metodologias das pesquisas em estudo. De acordo com o quadro a seguir:

Quadro 1 - Identificação dos descritores em português e inglês.

PORTUGUÊS	INGLÊS
Produto natural	Natural product
Dinâmica molecular	Molecular dynamics
Docking molecular	Molecular Docking

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

2.3 Critérios de Inclusão

Determinou-se os seguintes critérios de inclusão: artigos de pesquisa que apresentaram o tema proposto publicados no período de 2017 a 2021, nos idiomas português, inglês e espanhol. Artigos disponíveis nas bases de dados selecionadas e texto disponível na íntegra eletronicamente.

2.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os estudos de acordo com os seguintes critérios: cartas, documentários, artigos de revisão, tese, dissertação, capítulo de livro, livro, resumos de congresso e artigos com impossibilidade de acesso online.

2.5 Apresentação dos cruzamentos

A busca foi realizada pelas combinações dos descritores, utilizando o operador booleano “AND”, de acordo com as seguintes estratégias de busca apresentada no Quadro 2. Após, a leitura dos títulos e resumos, foram selecionados os artigos para análise completa. Finalizando a quantidade de artigos selecionados para compor a revisão.

Quadro 2 - Definição dos cruzamentos de descritores.

Palavras-Chaves cruzadas concomitantemente	Número de Referências obtidas entre 2017-2021	Resumos analisados	Referências selecionadas para análise na íntegra	Selecionados para Revisão
SCIENCE DIRECT				
<i>Natural product AND Molecular dynamic AND Molecular docking</i>	185	50	18	11
Total	185	50	18	11
Palavras-Chaves cruzadas concomitantemente	Número de Referências obtidas entre 2017-2021	Resumos analisados	Referências selecionadas para análise na íntegra	Selecionados para Revisão
PUBMED				
<i>Natural product AND Molecular dynamic AND Molecular docking</i>	17	10	2	0
Total	17	10	2	0

Fonte: Elaborado pela autora (2021).

3. Resultados e Discussão

O processo de descoberta de novos fármacos, concessão da Química Medicinal, caracteriza-se por sua complexidade. Devido ser o produto da multiplicidade de fatores que englobam o planejamento molecular de novas estruturas. É fundamental estas serem capazes de desenvolverem os efeitos farmacológicos desejados, com biodisponibilidade, toxicidade e metabolismo compatível ao seu emprego terapêutico na forma estável (Barreiro, 2002).

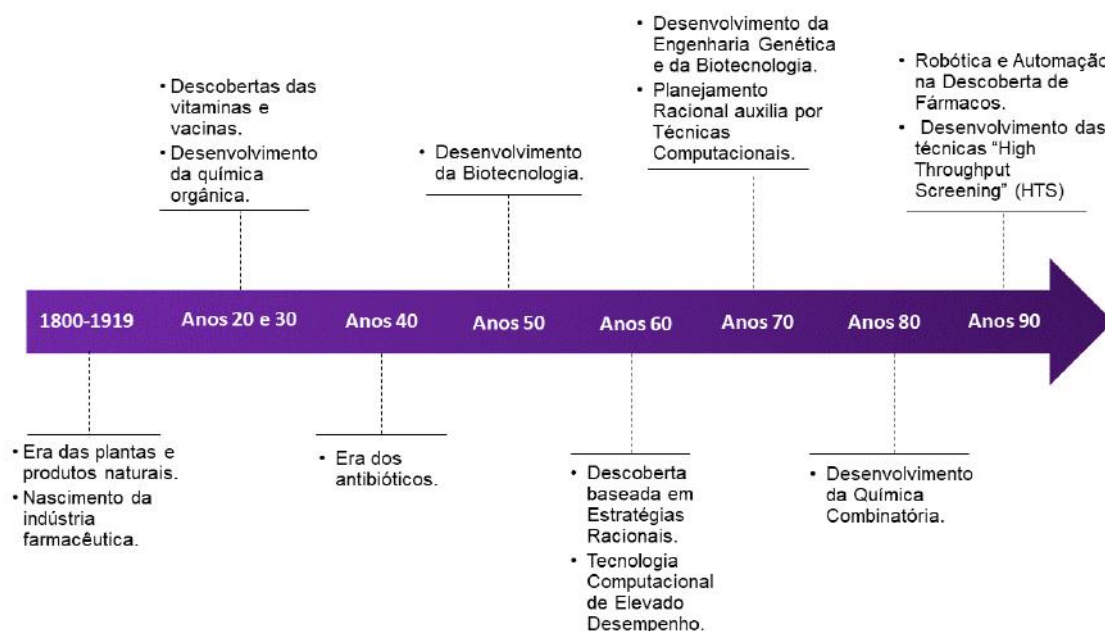
A metodologia de descoberta e desenvolvimento de fármacos é classificado em duas fases: Primeira (i) descoberta, conhecida como pré-clínica ou pesquisa básica, e segunda (ii) desenvolvimento ou clínica. Nos períodos da fase de descoberta, as pesquisas se concentram geralmente na identificação e otimização de moléculas pequenas, favoráveis de corresponder a novas entidades químicas (NCE, do inglês New Chemical Entities) e com potencial de desenvolvimento clínico (Andricopulo et al., 2010).

Nesse sentido, é compreensível a P&D para a maior parte dos medicamentos disponíveis hoje que precisaram de 12 a 24 anos para um único medicamento novo, deste o início de um projeto até o lançamento de um medicamento. Ainda mais, muitos projetos de pesquisas caros e de longa duração falham completamente na fabricação de um medicamento comercializável. O importe desse processo geral aumentou radicalmente para cerca de US \$ 1,4 bilhão para um único medicamento novo (Lombardino & Lowe, 2004).

No entanto, o rápido desenvolvimento de hardware, software e algoritmos de computador, a triagem e o design de drogas têm se favorecido destes métodos computacionais que encurtou o período e custo necessário para detectar um composto com potencial clínico (Lin et al., 2020).

É permitido constatar que as descobertas de fármacos ocorreram, em determinados períodos, como fruto do acaso ou baseadas no uso de específicos produtos naturais, de forma geral de origem vegetal, e foram, progressivamente, substituídas por estratégias racionais que se fundamentam na estrutura do biorreceptor selecionado como alvo-terapêutico (biomacromolécula) ou em modificações moleculares planejadas na estrutura do ligante natural (micromolécula) (Barreiro; Fraga, 2005). Na Figura 1 está representada uma linha do tempo do processo de descoberta de fármacos de modo geral.

Figura 1: Cronologia do processo de descoberta de fármacos desde a era dos produtos naturais até os avanços da robótica e automação.



Fonte: Adaptado de Barreiro; Fraga (2005).

A pesquisa foi elaborada com base nos critérios estabelecidos na metodologia, e foram selecionadas 11 publicações (11 na Science Direct). Foram criados códigos para facilitar a citação dos artigos no decorrer do trabalho, cada código corresponde ao título com o idioma no qual foi publicado e referências que informam os autores, periódicos e ano de publicação. Os artigos foram numerados de 1 a 11 em ordem crescente do ano de publicação de acordo com o quadro a seguir:

Quadro 3 - Organização das publicações quanto ao código, título no idioma no qual foi publicado, à autoria, ao periódico e ano de publicação.

CÓDIGO	TÍTULO	OBJETIVO	CONCLUSÃO	REFERÊNCIA
A1	In vitro biological evaluation and molecular docking studies of natural and semisynthetic flavones from <i>Gardenia oudiepe</i> (Rubiaceae) as tyrosinase inhibitors	Avaliar a capacidade inibidora de nove polimetoxiflavonas (PMF) isoladas e semi-sintetizado a partir do exsudado do botão de <i>Gardenia oudiepe</i> Vieill. (sin. <i>G. cerifera</i> S. Moore), a fim de estabelecer algumas relações estrutura-atividade e para elucidar um modo de ligação plausível através de estudos de docking molecular.	Os compostos 1-3 com um anel 3', 4'-dimetoxi-5'-hidroxi B foram os inibidores de tirosinase mais potentes.	SANTI, M. D. et al. In vitro biological evaluation and molecular docking studies of natural and semisynthetic flavones from <i>Gardenia oudiepe</i> (Rubiaceae) as tyrosinase inhibitors. Bioorganic Chemistry , 2018.
A2	Prenylflavonoids sanggenon C and kuwanon G from mulberry (<i>Morus alba</i> L.) as potent broad-spectrum bacterial β -glucuronidase inhibitors: Biological evaluation and molecular docking studies	Rastrear potentes inibidores de β glucuronidase microbiana de amplo espectro de constituintes originados de alguns medicamentos fitoterápicos chineses comumente usados usando microbiota intestinal humana agrupada.	O estudo revelou que os flavonóides prenilados SGC e KWG são potentes inibidores de β -glucuronidase bacteriana de amplo espectro.	WEI, B. et al. Prenylflavonoids sanggenon C and kuwanon G from mulberry (<i>Morus alba</i> L.) as potent broad-spectrum bacterial β -glucuronidase inhibitors: Biological evaluation and molecular docking studies. Journal of Functional Foods , n. 48, p. 210-219, 2018.

A3	Evaluation of ellagic acid as an inhibitor of sphingosine kinase 1: A targeted approach towards anticancer therapy	Avaliar as afinidades de ligação de ácido elágico com SphK1 utilizando docking molecular, extinção de fluorescência e estudos de calorimetria isotérmica.	O estudo indica que o ácido elágico atua como um inibidor potente de SphK1, interagindo diretamente com a bolsa de ligação de nucleotídeos, reduzindo assim a acessibilidade de ATP e a atividade catalítica de SphK1.	GUPTA, P et al. Evaluation of ellagic acid as an inhibitor of sphingosine kinase 1: A targeted approach towards anticancer therapy. Biomedicine & Pharmacotherapy , V. 118, 2019.
A4	Flavones reversibly inhibit Leishmania donovani tyrosine aminotransferase by binding to the catalytic pocket: An integrated in silico-in vitro approach	Avaliar compostos de flavonas para a interação com a enzima tirosina aminotransferase (TAT) responsável pelo catabolismo de aminoácidos para a sobrevivência do parasita causador da doença leishmaniose.	Os compostos TI 3 e TI 4 são possíveis e potenciais compostos anti-leishmania que tem capacidade de alvejar a tirosina aminotransferase de Leishmania donovani.	SASIDHARAN, S; SAUDAGAR, P. Flavones reversibly inhibit Leishmania donovani tyrosine aminotransferase by binding to the catalytic pocket: An integrated in silico-in vitro approach. International Journal of Biological Macromolecules , V. 164, p. 2987-3004, 2020.
A5	Structure-based discovery of novel inhibitors of Mycobacterium tuberculosis CYP121 from Indonesian natural products	Avaliar os compostos naturais isolados de <i>Rhoo spathacea</i> e <i>Pluchea indica</i> para a inibição da enzima CYP121 essencial para a viabilidade da bactéria Mycobacterium tuberculosis que causa a doença tuberculose.	Dois ligantes, kaempferol (KAE) e seu derivado benzílico (KAE3) são identificados como os melhores inibidores de CYP121 com base em suas afinidades de ligação e aderência à regra de Lipinski.	PRASASTY, V. D. et al. Structure-based discovery of novel inhibitors of Mycobacterium tuberculosis CYP121 from Indonesian natural products. Computational Biology and Chemistry , V. 85, 2020.
A6	Evaluation of flavonoids as 2019-nCoV cell entry inhibitor through molecular docking and pharmacological analysis	Avaliar flavonóides e suas subclasses contra a proteína S (RBD de nCoV-SP) de 2019-CoV e receptor humano ACE-2.	O flavonóide hesperidina, naringina e ECGC foram potentes inibidores de RBD de nCoV-SP, enquanto a quercetina demonstrou afinidade para o receptor humano ACE-2.	BHOWMIK, D. et al. Evaluation of flavonoids as 2019-nCoV cell entry inhibitor through molecular docking and pharmacological analysis. Heliyon , V. 7, e06515, 2021.
A7	In silico investigation of phytoconstituents of medicinal herb 'Piper Longum' against SARS-CoV-2 by molecular docking and molecular dynamics analysis	Avaliar a interação de fitoconstituintes da planta <i>Piper Longum</i> com o PLpró através de estudos de docking molecular e simulação de dinâmica molecular.	Pelos resultados de docking molecular revelou que I-Asarinin, um componente de Piper Longum com a melhor pontuação de afinidade de ligação de -10,8 kcal / mol e seguindo a maioria das propriedades de ADMET, nos forçou a assumir que é um componente melhor para ser usado como medicamento contra COVID-19.	LAKHERA, S. et al. In silico investigation of phytoconstituents of medicinal herb 'Piper Longum' against SARS-CoV-2 by molecular docking and molecular dynamics analysis. Results in Chemistry , V. 3, 2021.
A8	Molecular docking based screening dynamics for plant based identified potential compounds of PDE12 inhibitors	Explorar os constituintes químicos e avaliar a atividade antioxidante in vitro de Justicia gendarussa Burm f. extrato de folhas.	As propriedades antioxidantes de Justicia Gendarussa extratos mostraram a presença de determinado composto bioativo potente em uma substância medicinal à base de plantas, o estudo farmacológico de compostos virais conhecidos e a triagem de ADME produziram compostos bioativos e 57 genes relacionados às principais vias associadas aos vírus.	NIRMALRAJ, S. et al. Molecular docking based screening dynamics for plant based identified potential compounds of PDE12 inhibitors. Current Research in Green and Sustainable Chemistry , p. 100122, 2021
A9	Phenolic compounds as promising drug candidates against COVID-19 - an integrated molecular docking and dynamics simulation study	Testar o comportamento de Piper Nigrum compostos fenólicos contra a principal protease de SARS-CoV-2 em sílico.	Os estudos de docking molecular indicam que os compostos fenólicos Kadsurenin L e Metisticina de Piper nigrum são ligantes candidatos para inibir a protease principal de Covid-19 e atuam por meio de interações com ela	DAVELLA, R; GURRAPU, S; MAMIDALA, E. Phenolic compounds as promising drug candidates against COVID-19 - an integrated molecular docking and dynamics simulation study. Materials Today: Proceedings , 2021.

A10	Pomegranate peel extract polyphenols attenuate the SARS-CoV-2 S-glycoprotein binding ability to ACE2 Receptor: In silico and in vitro studies	Avaliar compostos fenólicos da casca da Romã e urolitina A contra a protease de SARS-CoV-2.	Confirmado que PoPEX e seus principais polifenóis, como punicalina e punicalagina, têm um forte potencial para atenuar a capacidade de ligação da glicoproteína S da SARS-CoV-2 ao receptor ACE2 usando in silico e em vitro abordagens.	SURUCIC, R. et al. Pomegranate peel extract polyphenols attenuate the SARS-CoV-2 S-glycoprotein binding ability to ACE2 Receptor: In silico and in vitro studies. Bioorganic Chemistry , V. 114, 2021.
A11	Potential inhibitors of SARS-CoV-2 (COVID 19) proteases PLpro and Mpro/3CLpro: molecular docking and simulation studies of three pertinent medicinal plant natural components	Identificar compostos naturais com o objetivo exclusivo de acelerar o reconhecimento de determinado medicamento para o tratamento da SARS-CoV-2.	Os resultados da simulação de dinâmica molecular e cálculos de energia livre de ligação indicaram que cantin-6-ona 9-O-beta-glucopiranosídeo composto interagiu com o Mpro e PLpro e também pode ser proposta como uma molécula de droga natural potencial para o tratamento de SARS CoV-2 (COVID 19).	VERMA, D. et al. Potential inhibitors of SARS-CoV-2 (COVID 19) proteases PLpro and Mpro/3CLpro: molecular docking and simulation studies of three pertinent medicinal plant natural components. Current Research in Pharmacology and Drug Discovery , V. 2, 2021.

Fonte: Autores.

Neste trabalho de revisão foram reunidos estudos que versam sobre as plantas *Rhoeo spathacea*, *Pluchea indica*, *Piper Longum*, *Piper Nigrum*, *A. paniculata*, *E. harmandiana*, *S. flavescens*, *Justicia gendarussa* Burm f. e *Punica granatum*. Os artigos restantes utilizam os metabólicos secundários flavonóides, flavonas e polifenóis. Todas as linhas de pesquisas objetivam a prevenção ou tratamento de determinada patologia. Os artigos de pesquisa seguem uma linha de parâmetros para investigarem os compostos candidatos a fármacos. Este trabalho de revisão discutirá os resultados mais significantes encontrados nos artigos selecionados em cada fase mais promissória.

Em planejamento de drogas assistidos por computador, o docking molecular é frequentemente utilizado para avaliar a inclinação de ligação de candidatos a drogas de pequenas moléculas a seus alvos proteicos para calcular a preferência em função dos ligantes. A ancoragem, sendo assim, executa uma função importante no design ético dos medicamentos, ou seja, na estrutura conformacional do fármaco. As simulações de acoplamento molecular demonstram como duas ou mais entidades moleculares se comunicam entre si, como medicamentos e receptores de enzimas ou proteínas (Nirmalraj et al., 2021). Por consequência, o docking molecular é apontado como a ferramenta de modelagem molecular preferida para a previsão de interação ligante-receptor quando o objetivo é formar um complexo estável (Lakhera et al., 2021).

Esta técnica é importante no projeto de drogas baseado na estrutura, na triagem virtual e na otimização de compostos principais. O químico medicinal que busca iniciar suas pesquisas tem em fácil acesso várias ferramentas de encaixe autônomos e online para auxiliar no entendimento da atividade do composto em nível molecular. O crescente número de publicações relacionadas ao docking molecular demonstra a relevância da comunidade científica em continuar desenvolvendo ou melhorar ferramentas de docking e utilizando tais ferramentas em planejamento de novos medicamentos (Prieto-Marieto et al., 2018).

No contexto do desenvolvimento de moléculas com potencial terapêutico, o prognóstico das propriedades de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) exerce um papel importante na descoberta e desenvolvimentos de medicamentos (Verma et al., 2021). A absorção de drogas decorre da absorção intestinal, permeabilidade da membrana, níveis de permeabilidade da pele, resultando na jornada da droga pelo nosso corpo; a distribuição refere-se sobre o deslocamento da droga de órgão para outro, levando em consideração a permeabilidade do sistema nervoso central (SNC), barreira hematoencefálica e volume de distribuição; o metabolismo é uma coleção de reações químicas que a droga sofre durante o percurso; a excreção é a eliminação da droga do organismo por diversos meios como urina, suor, excreções etc.; a toxicidade é o estágio em que uma droga prejudica ou causa danos ao organismo (Lakhera et al., 2021, Verma et al., 2021).

Apenas cinco artigos realizaram análises de ADMET (A4, A6, A7, A8 e A11). Os trabalhos utilizaram os programas PROTOX-II, ADMET-SAR e SwissADME, estes softwares simplificam as análises de todas as especificidades físico-química, química medicinal, propriedades de semelhança de medicamento, farmacocinética, lipofilidade, etc. (Lakhera et al., 2021). Em A6 foram comparados os parâmetros de ADMET dos flavonoides em estudos com os parâmetros dos medicamentos em uso para o tratamento de COVID-19, remdesivir, cloroquina e hidroxicloroquina. Alguns flavonoides hesperidina, naringina e galato de epigallocatequina obtiveram resultados melhores do que os medicamentos clínicos em curso (Bhowmik et al., 2021).

A análise de dinâmica molecular é um método de simulação computacional mais realizado em complexo que apresentam melhor encaixe, para analisar os movimentos físicos de átomos e para alcançar dados dinâmicos em resolução espacial atômica (Lakhera et al., 2021). As simulações de dinâmica molecular do complexo proteína-ligante acontecem por um determinado tempo e os resultados dos parâmetros obtidos jugam a estabilidade da afinidade do complexo. Todos os artigos que compõem este trabalho fizeram uso de análises de dinâmica molecular.

A partir dos caminhos de simulações de dinâmica molecular consegue-se melhor interpretar as mudanças estruturais, em específico o desvio entre duas estruturas, usando o gráfico obtido após o cálculo do desvio quadrático médio da raiz (RMSD). Este cálculo pode estipular as diferenças espaciais entre os átomos presentes no esqueleto da proteína ao longo do tempo de simulação (Verma et al., 2021).

De maneira oposta as trajetórias de RMSD, os contra-gráficos da raiz quadrada média das flutuações (RMSF) proporciona grandes flutuações ao longo do tempo de simulação. O RMSF fornece informações explicativas da heterogeneidade e da condição estacionária da macromolécula. Em suma, o RMSF propõe sobre a estabilidade de todos os resíduos proteicos ativos e flexíveis, das flutuações locais e flexibilidade em regiões especiais, com relação à estrutura inicial (Lakhera et al., 2021, Sasidharan & Saudagar, 2020).

O raio de giração (R_g) é a medida estrutural de uma proteína associado com seu volume terciário e forma conformacional geral. Constantemente vem sendo usado para obter informações a estabilidade de uma proteína em ambiente biológico (Gupta et al., 2019). Os testes são um excelente meio de determinar o quão leve é a composição de uma proteína (Davella et al., 2021).

No processo de ligação proteína-ligante as ligações de hidrogênio e interações de Van Der Waals atuam de forma importante. A interação de Van Der Waals é a atração mais debilitada entre duas moléculas, apesar disso quanto maior o número de interações mais chances de tornar a atração mais forte (Verma et al., 2021). A ligação de hidrogênio favorece a entrada de aminoácidos entre as cadeias polipeptídicas na estrutura da proteína, sendo assim, quanto maior o número de ligações de hidrogênio presente na proteína melhor será a afinidade de ligação (Lakhera et al., 2021). A soma destas interações resultará na estabilidade da estrutura, tanto para ligantes polares e não polares (Verma et al., 2021).

Os fito-compostos analisados em A11 demonstram um número significativo de ligação de hidrogênio e interação de Van Der Waals indicando que os ligantes estão estabilizados dentro do complexo (Verma et al., 2021).

Com base nos estudos da interação molecular dos sítios ativo das proteínas estudadas e os fito-compostos o estudo propôs que esses compostos tem ação inibitória e bloqueadora contra as proteínas presentes no ciclo de vida do vírus SAR-CoV-2. O cantin-6-ona 9-O-beta-glucopiranosídeo interagiu com o sítio ativo das proteínas protease, PLpró e Mpró/3CLpró, e dispõe de alta afinidade de ligação, demonstrados pela distância entre o ligante e os resíduos catalíticos da proteína (Verma et al., 2021).

Analisando os artigos A7 e A9 que utilizaram plantas medicinais semelhantes. Tanto a planta *Piper Longum* (Figura 2) quanto *Piper Nigrum*, conhecidas popularmente como Pimenta Longa e Pimenta Petra respectivamente, pertencem à mesma família das Piperaceae, estas são frequentemente utilizadas na culinária e medicina indiana pelas suas propriedades farmacológicas.

Figura 2: Planta *Piper Longum* e frutos.

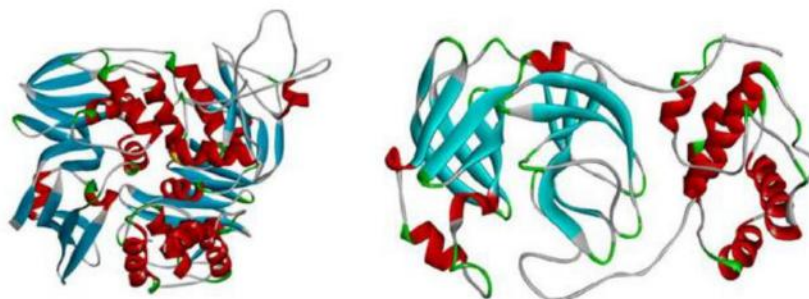


Fonte: Lakhera et al., (2021).

Piper Longum possui atividades anticâncer, imunomoduladora, cardioprotetora, antimicrobiana, antifúngica, intensificadora da biodisponibilidade, antioxidante (Lakhera et al., 2021). *Piper Nigrum* também possui atividades significativas como antiapoptótico, antidepressivo, antibacteriano, anticolonial, antimicrobiano, anti-inflamatório, antidiarreico, antipasmódico, antimetástico, antitumoral, antitireóide, antimirospiratório (Davella et al., 2021).

Em cada artigo de pesquisa A7 e A9 os objetivos foram testar fitoconstituintes de cada planta para a inibição da principal protease de SARS-CoV-2. No estudo de A7 a estrutura cristalina da proteína da protease PLpró em complexo com inibidor de chumbo foi baixado do Protein Data Bank e sintetizado por meio do software Biovia Discovery Studio Visualizer (Figura 3, esquerda). A preparação da proteína em A9 utilizou o banco de proteínas (RCBD PDB) para aderir as estruturas de cristal de raio-X do inibidor de domínio da protease primária N3 (Figura 3, direita).

Figura 3: Estrutura da protease semelhante a papaína de coronavírus humano PLpró (PDB ID: 4OVZ com inibidor de chumbo (esquerda) Estrutura cristalina 3-D da protease principal COVID-19 (6LU7) (direita).



Fonte: Lakhera et al., (2021), Davella et al., (2021).

Definida a preparação dos receptores, o estudo de docking molecular foram planejadas, produzidas e realizadas mediante o programa de interface interativa Auto Dock Tools em A9, enquanto em A7 empregou o software Auto Dock Vina (Davella et al., 2021, Lakhera et al., 2021).

Em ambos os estudos os compostos candidatos a fármacos foram retirados do banco de dados PubChem, submetidos a ensaios de Docking Molecular, Dinâmica Molecular, Variância quadrada média (RMSD), Flutuação quadrada média (RMSF) e Raio de rotação (Rg).

Em A7 acrescentou a VS devido os pesquisadores terem selecionados 32 compostos iniciais através da base de dados online Indian Medicinal Plants, para reduzir o número de compostos as propriedades ADMET foram estabelecidos utilizando a regra dos cinco (RO5) que caracteriza que qualquer composto químico é possível ser usado como medicamento oral se tão somente não violar este conjunto de regras (Lakhera et al., 2021). Realizada a VS seis compostos foram selecionados.

Após as análises de dinâmica molecular em ambos os trabalhos dois compostos em A9, Kadsurenin L e Metisticina, e um composto em A7, I-Asarinin, sobressaíram dos demais; nas outras análises de dinâmica molecular, RMSD, RMSF, e Rg os compostos correspondentes apresentaram resultados satisfatórios, entretanto, levando em consideração a forma de apresentação de dados e o tempo das simulações, em A9 por 30ns e A7 por 100ns, o fitoquímico oriundo da planta *Piper Longum* mostrou melhores resultados para se tornar um potente medicamento contra COVID-19 em comparação com o composto de *Piper Nigrum*.

Neste trabalho os estudos selecionados, onde aplicaram métodos computacionais de desenvolvimento de droga como docking molecular, dinâmica molecular e análises ADMET, confirmaram um significativo número de compostos com ação inibitória potente contra os alvos moleculares propostos (A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10 e A11), ainda tem a possibilidade de apresentarem atividades biológicas contra outras patologias (A3 e A5) contudo estudos mais aprofundados in vitro e in vivo são necessários para comprovar a eficácia dos compostos.

Portanto, através resultados apresentados podemos reforçar a importância do uso de métodos computacionais para a continuidade da pesquisa de fármacos, visto que pelas vantagens de realizar triagem de moléculas, diminuir uso de animais e reagentes, o que leva a diminuição de custos e tempo de pesquisas. Ressaltando a busca por desenvolver melhores tratamentos para doenças negligenciadas como a Leishmaniose, pesquisa do artigo A4.

4. Conclusão

O presente estudo demonstrou através dos resultados dos artigos analisados que as técnicas de desenvolvimento de drogas principalmente a SBDD, utilizando as estratégias de docking molecular e dinâmica molecular, foram bem sucedidas em descobrir novas entidades química com potente atividade biológica, provenientes de produtos naturais de fontes renováveis. Vale ressaltar que cinco dos onze artigos que compõem este trabalho encontraram excelentes candidatos a fármacos para o tratamento de COVID-19, uma doença infecciosa presente em maior parte do mundo atualmente. Denota-se como perspectivas futuras que as técnicas de simulações terão cada vez mais um papel protagonista na P&D, uma vez que estas promovem economia de custos, tempo reduzido e inovação de medicamentos. Estas vantagens alinhadas com o grande número de entidades químicas disponíveis nos bancos de dados, que ainda não foram submetidas as análises computacionais, representa um vasto campo de pesquisa para o descobrimento de novos fármacos, principalmente pela facilidade de acesso as ferramentas de simulação de acoplamento molecular, incentivando a pesquisa tanto nas indústrias farmacêuticas como nos laboratórios das universidades.

Referências

- Almeida, V. L., Lopes, J. C. D., Oliveira, S. R., Donnici, & Montanari, C. A. (2010). Estudos de relações estrutura-atividade quantitativas (QSAR) de bis-benzamidinas com atividade antifúngica. *Química Nova*, 33(7), 1482-1489. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000700011>.
- Amaral, A. T., Andrade, C. H., Kümmerle, A. E., & Guido, R. V. C. (2017). A evolução da química medicinal no Brasil: avanços nos 40 anos da sociedade brasileira de química. *Química Nova*, 40(6), 694-700. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170075>.
- Andricopulo, A. D., Guido, R. V. C., & Oliva, G. (2010). Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. *Estudos Avançados*, 24(70) 81-98. <https://doi.org/10.1590/S0103-40142010000300006>.
- Asai, A., Koseki, J., Konno, M., Nishimura, T., Gotoh, N., Sato, T., Doki, Y., Mori, M., & Ishii, H. (2018). Drug discovery of anticancer drugs targeting methylenetetrahydrofolate dehydrogenase. *Heliyon*, 4(12). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01021>.
- Barreiro, E. J. (2002). Estratégia de simplificação molecular no planejamento racional de fármacos: a descoberta de novo agente cardioativo. *Química Nova*, 25(6), 1172-1180. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422002000700018>.
- Barreiro, E. J., & Fraga, C. A. M. (2005). A questão da inovação em fármacos no Brasil: proposta de criação do programa nacional de fármacos (Pronfar). *Química Nova*, 28(15), 56-63. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000700012>.
- Bhowmik, D., Nandi, R., Prakash, A., & Kumar, D. (2021). Evaluation of flavonoids as 2019-nCoV cell entry inhibitor through molecular docking and pharmacological analysis. *Heliyon*, 7(4). <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.heliyon.2021.e06515>.
- Davella, R., Gurrappu, S., & Mamidala, E. (2021). Phenolic compounds as promising drug candidates against COVID-19 - an integrated molecular docking and dynamics simulation study. *Materials Today: Proceedings*, 50(32). <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.05.595>.
- Gupta, P., Mohammad, T., Khan, P., Alajmi, M. F., Hussain, A., Rehman, M., T., & Hassan, M. I. (2019). Evaluation of ellagic acid as an inhibitor of sphingosine kinase 1: A targeted approach towards anticancer therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 118(81). <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109245>.
- Jónsdóttir, S. Ó., Jorgensen, F. S., & Brunak, S. (2005). Métodos de previsão e bancos de dados dentro de quimioinformática: ênfase em drogas e candidatos a drogas. *Bioinformática*, 21(10), 2145-2160. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bti314>.
- Lakheira, S., Devlal, K., Ghosh, A., & Rana, M. (2021). In silico investigation of phytoconstituents of medicinal herb 'Piper Longum' against SARS-CoV-2 by molecular docking and molecular dynamics analysis. *Results in Chemistry*, 3(1). <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2021.100199>.
- Lin, X., Li, X., & Lin, X. (2020). A Review on Applications of Computational Methods in Drug Screening and Design. *Molecules*, 25(6). <https://doi.org/10.3390/molecules25061375>.
- Lombardino, J., & Lowe, J. (2004). The role of the medicinal chemist in drug Discovery: then and now. *Nat Rev Drug Discov*, 3(1), p. 853-862. <https://www.nature.com/articles/nrd1523>.
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. C. P., & Galvão, C. M. (2008). Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidência na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto Enfermagem*, 17(4), 758-764. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.
- Nirmalraj, S., Gaythiri, E. Sivamurugan, M., Manivasagaperumal, R., Jayanthi, J., Prakash, P., & Selvam, K. (2021). Molecular docking based screening dynamics for plant based identified potential compounds of PDE12 inhibitors. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*, 7(3). <https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2021.100122>.
- Parasasty, V. D., Cindana, S., Ivan, F. X., Zahroh, H., & Sinaga, E. (2020). Structure-based discovery of novel inhibitors of Mycobacterium tuberculosis CYP121 from Indonesian natural products. *Computational Biology and Chemistry*, 85(32). <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2020.107205>.
- Prieto-Martinez, F. D., Arciniega, M., & Medina-Franco, J. L. (2018). Molecular docking: current advances and challenges. *TIP*, 21(20). <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143>.
- Santi, M. D., Bouzidi, C., Gorod, N. S., Puiatti, M., Michel, S., Grougnet, R., & Ortega, M. G. (2019). In vitro biological evaluation and molecular docking studies of natural and semisynthetic flavones from Gardenia oudiepe (Rubiaceae) as tyrosinase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 82, 241-245. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.10.034>.
- Sasidharan, S., & Saudagar, P. (2020). Flavones reversibly inhibit Leishmania donovani tyrosine aminotransferase by binding to the catalytic pocket: An integrated in silico-in vitro approach. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164(77), 2987-3004. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.107>.
- Surucic, R., Travar, M., Petkovic, M. Tubic, B., Stojiljkovic, M., P., Grabec, M., Savikin, K., Zdunic, G., & Skrbic, R. (2021). Pomegranate peel extract polyphenols attenuate the SARS-CoV-2 S-glycoprotein binding ability to ACE2 Receptor: In silico and in vitro studies. *Bioorganic Chemistry*, 114(76). <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105145>.
- VERMA, D., Mitra, D., Paul, M., Chaudhary, P., Kamboj, A., Thatoi, H., Janmeda, P., Jain, D., Panneerselvam, P., Shrivastav, R., Pant, K., & Mohapatra, P. K. D. (2021). Potential inhibitors of SARS-CoV-2 (COVID 19) proteases PLpro and Mpro/ 3CLpro: molecular docking and simulation studies of three pertinent medicinal plant natural components. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 2(1). <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100038>.
- Wei, B., Yang, W., Yan, Z. X., Zhang, Q., W., & Yan, R. (2018). Prenylflavonoids sangenon C and kuwanon G from mulberry (Morus alba L.) as potent broad-spectrum bacterial β -glucuronidase inhibitors: Biological evaluation and molecular docking studies. *Journal of Functional Foods*, 65(48), 210-219. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.07.013>.