



**RECIIS**

Revista Eletrônica de Comunicação  
Informação & Inovação em Saúde

[www.reciis.cict.fiocruz.br]

ISSN 1981-6278

*Resenhas*

# Molecular Design. Concepts and Applications

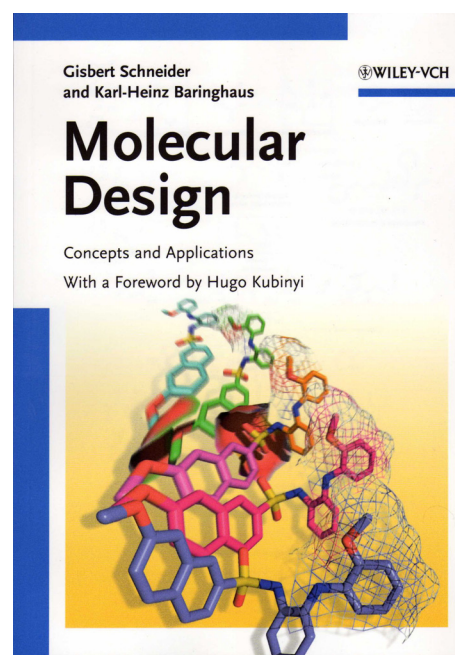
*Gisbert Schneider & Karl-Heinz Baringhaus*

DOI: 10.3395/reciis.v3i2.259pt

*Carlos Alberto Manssour Fraga*

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil  
cmfraga@pharma.ufrj.br

Este livro discute como diferentes conceitos e estratégias de modelagem molecular podem ser explorados para construir a arquitetura molecular de ligantes para metas específicas, como candidatos a novos fármacos. Os autores possuem grande experiência em descobertas de fármacos e ocupam posições de chefia nas indústrias farmacêuticas européias, aspecto que foi fundamental para a forma específica de abordagem dos principais tópicos da química medicinal relacionados ao design ao longo dos cinco capítulos do livro. O prefácio, escrito por Hugo Kubinyi, descreve a importância do trabalho integrado e multidisciplinar no processo de design racional e bem-sucedido de fármacos. Schneider e Baringhaus usaram uma linguagem fácil e clara para mostrar as principais vantagens e desvantagens de vários enfoques e diferentes tecnologias aplicados ao design molecular de novas entidades químicas, sublinhando as armadilhas e riscos da complexa tarefa de descoberta de um novo fármaco. O primeiro capítulo apresenta os principais elementos estruturais relativos às moléculas e as características que se deve buscar para minimizar a probabilidade de malogro durante os testes clínicos decorrentes de propriedades ADMET inadequadas. Além da descrição das propriedades de *druglikeness*, contém uma considerável discussão sobre a importância da obtenção de informações sobre o formato e a conformação bioativa dos bioligantes. O segundo capítulo apresenta os fenômenos relativos às interações receptor-ligante, assinalando os tipos mais frequentes de ligas implicados na ligação e como as contribuições entálpicas e entrópicas podem beneficiar a formação de complexos estáveis. Neste ponto, são apresentados os clássicos métodos QSAR, demonstrando sua



*Wiley-VCH Verlag GmbH,  
Alemanha; 2008*

*ISBN: 978-3527314324*

evolução para que as abordagens tridimensionais (3D) acessem, indiretamente, a estrutura dos biorreceptores-alvo. Inclui os métodos 3D-QSAR, como CoMFA e as estratégias de mapeamento farmacóforo. São ainda discutidas as limitações desses métodos e associadas à possibilidade de distintos modos de ligação, embora estruturalmente relacionados, de ligantes apontando pesquisas alternativas do modo de ligação através de perspectivas de ancoramento. O capítulo 3 enfatiza a necessidade de estratégias racionais de design de fármaco, incluindo o design molecular assistido por computador (CAMD), para compensar a aparente crise de criatividade evidenciada pelo número cada vez menor de novas drogas aprovadas pela FDA e descreve diferentes métodos de design molecular que são assistidos por ferramentas *in silico*, entre as quais a busca sistemática de bibliotecas de componentes químicos usando filtros de *druglikeness*, o uso de produtos naturais como fontes de inspiração, as estratégias de desenho baseadas em estrutura e “de novo”. O capítulo seguinte descreve a triagem virtual como uma ferramenta emergente a investigar, em associação com a tecnologia de triagem de alta velocidade (HTS), toda a diversidade de possíveis espaços químicos. Os autores apontam exemplos de cascatas de triagem

virtual aplicadas ao design positivo baseado em estrutura de novos hits apresentando propriedades mínimas *druglike* e as etapas para superar até que possam ser considerados compostos-protótipos. O último capítulo dedica-se ao uso de ferramentas *in silico* para prever o comportamento ADME de um protótipo de um novo fármaco e, a certa altura, apresenta mudanças estruturais aptas a otimizar o perfil de biodisponibilidade. São apresentados os conceitos de pró-fármacos e mudanças bioisostéricas como importantes estratégias de modificação molecular e, na conclusão, há exemplos de estudos de caso de descobertas. O “Desenho Molecular” é ilustrado na íntegra e com suporte adequado de bibliografia real, devendo ser recomendado para estudantes graduados e químicos com atuação em química medicinal, especialmente os que se interessam pelo uso de perspectivas bioinformáticas no desenho de fármacos. De outro lado, não são tratadas diferentes estratégias úteis e clássicas de modificação e desenho molecular de maneira menos dependente de métodos computacionais, como simplificação molecular, hibridização molecular, restrição conformacional e também o bioisosterismo, reduzindo assim o valor da intuição química e da compreensão de SAR no processo de descoberta de fármacos. 