

25. Farmacóforo vs. grupo farmacofórico e elemento farmacofórico

François Noël, outubro 2021

(revisado pelo Dr. Carlos Maurício Rabello de Sant'Anna, UFRRJ)

Há consenso em atribuir a Paul Ehrlich, o Pai da quimioterapia, a criação do conceito de farmacóforo, *“o que carrega (do grego phoros) as características essenciais responsáveis pela atividade biológica de um fármaco”* (Ehrlich, 1909). A primeira definição moderna apresentada 70 anos mais tarde por Peter Gund se manteve muito fiel à origem do termo ao definir um farmacóforo como sendo *“um conjunto de características estruturais em uma molécula que é reconhecida num sitio receptor e é responsável pela sua atividade biológica”* (apud Güner, 2002).

Atualmente, podemos considerar a definição adotada pela IUPAC como sendo referência: *“Um **farmacóforo** é o conjunto de recursos estéricos e eletrônicos necessários para garantir as interações supramoleculares ideais com um alvo biológico específico e para desencadear (ou bloquear) sua resposta biológica”* (Wermuth e cols., 1998). É importante notar neste contexto que um farmacóforo não representa uma molécula real ou uma associação real de grupos funcionais, mas um conceito puramente abstrato que é responsável pelas capacidades comuns de interação molecular de um grupo de substâncias em relação à sua estrutura alvo. Assim, um farmacóforo pode ser considerado como o maior denominador comum compartilhado por um conjunto de moléculas ativas e não funções químicas simples como sulfonamidas ou esqueletos estruturais típicos como esteroides e fenotiazinas, por exemplo (Wermuth e cols., 1998).

Qual seria então a diferença entre um farmacóforo e um grupo (ou elemento) farmacofórico?

Na linguagem da Química, um dado conjunto de átomos é frequentemente chamado grupo; desta forma o termo **“grupo farmacofórico”** é usado muitas vezes na literatura associado a determinados grupos que, reunidos, comporiam o “farmacóforo” completo (uma hidroxila poderia ser um “grupo farmacofórico”, que junto com outros, comporiam o “farmacóforo”). Por outro lado, numa linguagem mais própria da Química medicinal, prefere-se o termo “característica farmacofórica” ou **“elemento farmacofórico”** em vez de grupo. Neste caso, uma carbonila, por exemplo, seria descrita não como grupo mas como um aceptor de ligação de hidrogênio. O elemento é uma descrição da propriedade de interação e não dos átomos, é mais geral e fica implícito que há um conjunto de grupos que podem ser usados para fornecer aquele elemento farmacofórico. Assim, **seriam os elementos farmacofóricos que comporiam o farmacóforo.**

Na prática, a definição de um farmacóforo se faz através de **descritores farmacofóricos** (ou elementos farmacofóricos ou características farmacofóricas) como, por exemplo, aceptores e doadores de ligações de hidrogênio, sítios de interação

hidrofóbica e eletrostática definidos por átomos, centros de anéis e pontos virtuais, podendo se acrescentados, se necessário, de indicadores de direcionalidade (Wermuth e cols., 1998).

O primeiro programa de computador a reconhecer padrões farmacofóricos (MOLPAT) foi desenvolvido por Gund, Wipke e Langridge na Universidade de Princeton, em 1974 (Gunner, 2002). Muitos outros surgiram depois, incluindo ferramentas online de acesso gratuito, como o ZINCPharmer (Koes & Camacho, 2012). Estas ferramentas são muito úteis já que os modelos/mapas farmacofóricos (conjuntos de elementos farmacofóricos alinhados tridimensionalmente com informação sobre as distâncias que os separam) são amplamente utilizados para desenvolver modelos preditivos (por exemplo, 3D-QSAR); projetar moléculas com atributos específicos desejados; e avaliar a similaridade e diversidade entre moléculas, baseando-se nas suas “impressões digitais” (arranjo de descritores moleculares).

É importante notar que o conceito de farmacóforo se aplica não somente a receptores e enzimas para descrever a ação farmacodinâmica dos fármacos sobre seus alvos moleculares, mas também a enzimas metabolizadoras e proteínas transportadoras que afetam a farmacocinética dos fármacos, como as enzimas do citocromo P450 (CYP) presentes no epitélio intestinal e nos hepatócitos, e a glicoproteína P (pGP), bomba de efluxo presente em células epiteliais no intestino e células endoteliais na barreira hematoencefálica.

Referências

Ehrlich P. *Dtsch. Chem. Ges.* 42: 17, 1909.

Güner O.F. History and Evolution of the Pharmacophore Concept in Computer-Aided Drug Design. *Curr. Topics Med. Chem.* 2: 1321-1332, 2002.

Koes D.R., Camacho C.J. ZINCPharmer: pharmacophore search of the ZINC database. *Nucleic Acids Res.* 40: W409-W414, 2012.

Wermuth C.G., Ganellin C.R., Lindberg P., Mitscher L.A. Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). *Pure Appl. Chem.* 70: 1129-1143, 1998.