

Modelagem *In Silico* de ADME: Holograma QSAR na Geração de Um Modelo Preditivo Para a Ligação às Proteínas Plasmáticas

Tiago L. Moda (PG),¹ Carlos A. Montanari (PQ),² Adriano D. Andricopulo (PQ)¹
(tiagomoda@ursa.ifsc.usp.br)

¹Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Instituto de Física de São Carlos – USP; ²NEQUIMED-PN, Instituto de Química de São Carlos – USP.

Palavras Chave: HQSAR, QSAR, Farmacocinética.

Introdução

A otimização de propriedades farmacocinéticas em estágios iniciais do processo de planejamento de fármacos tem se tornado fundamental para que os compostos candidatos a novos fármacos tenham maior chance de sucesso nas fases clínicas de desenvolvimento.¹ As características otimizadas de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) são requeridas para que um fármaco administrado por via oral exerça o seu terapêutico.² A ligação às proteínas plasmáticas (PPB, do inglês, *Plasma Protein Binding*) possui papel central no transporte de fármacos no organismo humano, afetando de forma significativa a distribuição, e conseqüentemente, os efeitos farmacológicos e toxicológicos. A PPB é uma medida da afinidade do fármaco pelas proteínas do plasma, sendo que somente a fração não-ligada é capaz de percorrer os diversos compartimentos biológicos e se tornar disponível para interações com o receptor alvo. O presente trabalho descreve a criação de um amplo conjunto de dados, constituído de compostos estruturalmente diversos associados aos respectivos valores de PPB. Este conjunto padrão de dados foi empregado na construção de modelos de ADME *in silico* utilizando o método holograma QSAR (HQSAR).

Resultados e Discussão

O conjunto de dados para o processo de modelagem consiste de 304 compostos, cujos valores associados de PPB foram coletados da literatura especializada.^{3,4} Para o processo de modelagem foi utilizada a plataforma computacional SYBYL 7.2 (Tripos Inc., USA). Várias combinações foram testadas no processo de avaliação e otimização dos modelos de HQSAR através da escolha de parâmetros de distinção de fragmentos e do tamanho dos fragmentos, além do comprimento do holograma. O melhor modelo estatístico de HQSAR foi gerado usando átomo (A), ligação (B), conectividade (C) e quiralidade (Ch) como distinção de fragmento e tamanho do fragmento de 25, com valores de $Q^2 = 0,72$ e $r^2 = 0,91$. O modelo gerado a partir do conjunto treinamento de 250 moléculas foi submetido a um

processo de validação externa com o emprego de um conjunto teste de 54 compostos. A Figura 1 mostra a relação entre os valores experimentais e preditos de PPB para o conjunto de dados completo.

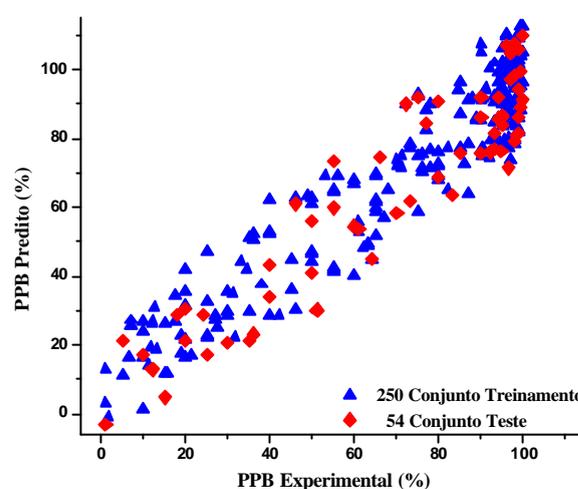


Figura 1. Relação entre os valores experimentais e preditos de PPB para 304 compostos.

A boa concordância observada no conjunto de dados indica a elevada consistência interna e externa do modelo gerado. A capacidade preditiva demonstrada no conjunto teste indica a habilidade do modelo em classificar novos compostos estruturalmente diversos em faixas de baixa, moderada e alta PPB.

Conclusões

Os resultados de nossos estudos indicam a utilidade do método HQSAR na modelagem de propriedades farmacocinéticas. O modelo de PPB baseado em um conjunto de dados de elevada diversidade química deve ser útil no planejamento de novos candidatos a fármacos com propriedades farmacocinéticas otimizadas.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES

¹ Tetko, I. V.; Poda, G. I. *Drug Discov. Today*, **2006**, *11*, 700.

² Weiner, D. *Drug Discov. Dev.* **2006**, *12*, 54.

³ Physician Desk Reference 59th ed.; **2005**

⁴ Goodman & Gilman's 10th ed.; **2001**