

Predição do Metabolismo de Fármacos por Análise de Similaridade.

Renato L. Bauab^{1*} (PG), Renato Ferreira de Freitas¹ (PG) e Carlos Alberto Montanari¹(PQ)
e-mail: rbauab@iqsc.usp.br

¹ Instituto de Química de São Carlos - Universidade de São Paulo - Av. Trab. Sancarlense, 400 CP 780 São Carlos – SP CEP 13560-970 - Telefone: (16) 3373 8060.

Palavras Chave: CYP, P450, MetaSite, Predição de Metabolismo.

Introdução

A família do citocromo P-450 é composta por mais de 30 isoenzimas distintas. A combinação das isoformas CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2 e dos membros da subfamília CYP2C é responsável pelo metabolismo da grande maioria dos fármacos presentes hoje na terapêutica¹. Atualmente, o metabolismo representa a etapa fundamental na descoberta e desenvolvimento de fármacos. Os principais objetivos são determinar a depuração metabólica, caracterizar a natureza, o nível e as propriedades farmacocinética, farmacodinâmica e toxicológica dos metabólitos e estimar o potencial para interações fármaco-fármaco (em particular inibição e indução enzimática)². Por isso faz-se necessário o desenvolvimento de ferramentas em quiminformática que possibilitem um estudo rápido, de baixo custo e eficiente para a predição metabólica de novos compostos químicos bioativos.

Resultados e Discussão

Foram selecionados 6 fármacos antieméticos, pertencentes à classe dos setrons (alosetron, dolasetron, granisetron, ondansetron, palonosetron e tropisetron) cujos metabólitos são conhecidos e 3 setrons (ramosetron, cilansetron e indisetron) de metabólitos não citados na literatura. Realizou-se uma busca conformacional de todos esses setrons no programa Omega³. Foi utilizado então o programa ROCS (*Rapid Overlay of Chemical Structures*) para gerar e pontuar os alinhamentos de cada um dos 3 setrons de acordo com a métrica de Tanimoto⁴ (valor máx.2). Partindo-se das estruturas previamente alinhadas pelo programa ROCS, a similaridade eletrostática (valor máx.1) da coleção foi calculada pelo programa EON usando as mesmas estruturas de referência⁵. Com base nos resultados obtidos foram realizados testes de predição da reatividade, afinidade e da probabilidade de metabolismo de cada átomo usando o programa MetaSite e comparados com as classificações do ROCS e do EON⁶. Esta análise demonstrou que o indisetron é semelhante ao granisetron com um valor de 1,523 na métrica de Tanimoto e com similaridade eletrostática de 0,887. Já o ramosetron e o cilansetron apresentaram maior similaridade ao ondansetron, com valores respectivos de 1,607 e 1,859 por Tanimoto e de 0,50 e 0,86 de eletrostática. Compararam-se então os parâmetros do MetaSite entre os metabólitos do granisetron e do ondansetron com os de seus setrons similares, 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

considerando para isto o mesmo tipo de metabolismo entre eles. A Figura 1 apresenta as estruturas de 5 setrons com seus átomos de susceptíveis de metabolismo indicados e a Figura 2 mostra a relação dos valores de predição do MetaSite entre eles. Indisetron e granisetron apresentaram, corretamente, as maiores probabilidades de metabolismo em CYP3A4. Os demais setrons, embora com reatividade similar, são metabolizados preferencialmente nas outras CYPs (2D6 e 1A2).

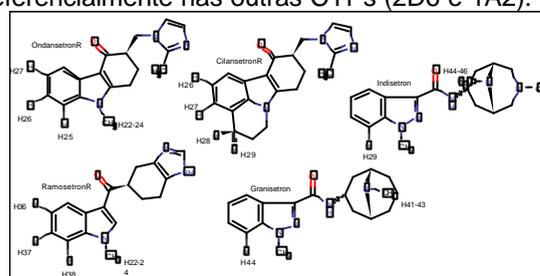


Figura 1. Setrons com seus átomos de metabolismo numerados

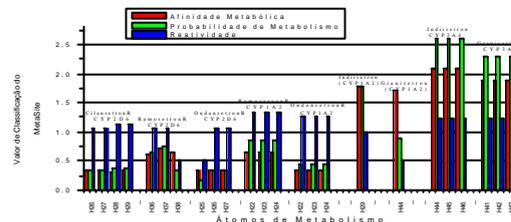


Figura 2. Valores de predição do MetaSite (legenda)

Conclusões

O uso combinado de similaridade de forma, eletrostática e reatividade ao metabolismo oxidativo demonstrou que a análise comparativa de metabólitos, entre moléculas com elevado índice de similaridade, pode ser avaliada já nas fases iniciais dos projetos de busca de novas substâncias químicas bioativas.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP, Openeye Scientific Software e Molecular Discovery.

¹ Susnow, R. G.; Dixon, S. L.; *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2003**, *43*, 1315.

² Caron, G.; Ermondi, G.; Testa, B. P. *Pharmaceutical Research.* **2007**, *24* (3), 480.

³ (a) OMEGA, v. 2.2.1; (b) ROCS, v. 2.3.1; (c) EON, v. 2.0.1. Openeye Scientific Software: Santa Fe, NM, **2007**.

⁴ MetaSite, v. 2.7.5; Molecular Discovery: Pinner, MDX, **2007**.