

# Aspectos Práticos em Triagem Virtual em Larga Escala: Parte IV

Alessandro S. Nascimento<sup>1</sup> e Isabella A. Guedes<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo. Av. Trabalhador SãoCarlense, 400. Parque Arnold Schimidt. São Carlos, SP, Brazil. 13566-590.

<sup>2</sup> Laboratório Nacional de Computação Científica - LNCC/MCT. Av. Getúlio Vargas 333 - 1A11 - Quitandinha, Petrópolis, RJ, Brazil. 25651-075. (Dated: 20/08/2018)

## Resumo

Nesta série de documentos, faremos um tutorial sobre a triagem virtual, passando pela preparação de um alvo, calibração do modelo e avaliação dos resultados. Na sequência, faremos a seleção de moléculas para a triagem, a triagem e a avaliação dos resultados. Estes documentos foram preparados como parte do material da [IX EMMSB 2018](#).

## 1 Introdução - ADMET

Nesta quarta e última parte, analisaremos propriedades importantes dos nossos compostos mais promissores da nossa campanha de VS, tais como absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET).

## 2 SwissADME [1]

Escolha um composto promissor encontrado na triagem virtual e cole o código SMILES na janela do MarvinSketch no portal [SwissADME](#). Verifique se a estrutura 2D corresponde à estrutura do seu composto selecionado no site do ZINC. Analise os resultados obtidos.

Altere o estado de protonação do ácido carboxílico, removendo um próton, deixando um grupo carboxilato (carga formal -1) e salve o novo código SMILES. Avalie novamente as predições realizadas.

**SwissSimilarity** Utilize a ferramenta SwissSimilarity para encontrar compostos similares em diferentes bibliotecas disponíveis. Esta busca será realizada através de triagem virtual em larga escala baseada no ligante (*ligand-based*).

**SwissTargetPrediction** Utilize a ferramenta SwissTargetPrediction para analisar os possíveis alvos moleculares para o seu composto e prever possíveis *off-targets*.

**Sugestão 1:** Selecione alguns compostos similares e realize o experimento de *docking* molecular contra a enzima beta-lactamase. Compare os respectivos modos de ligação e afinidade predita com os resultados do composto que você selecionou e o ligante utilizado como referência durante a etapa de calibração do protocolo de triagem (*ampc\_xtallig.mol2*).

**Sugestão 2:** Realize experimentos de *docking* molecular do composto selecionado nos alvos preditos pelo SwissTargetPrediction.

## 3 admetSAR [2]

Utilizaremos o portal [admetSAR](#) para fazer as predições de propriedades físicoquímicas, farmacocinéticas, e risco toxicológico.

**Otimização Molecular** Através da ferramenta ADMETopt, é possível otimizar a estrutura do composto submetido de acordo com os resultados obtidos na predição ADMET.

Escolha a opção *Optimize* para otimizar as propriedades ADMET preditas. Cole o código SMILES do seu composto no campo de busca.

Selecione o *scaffold* que você deseja substituir.

Analise os compostos propostos.

A partir deste resultado, é possível construir uma série com parâmetros ADMET otimizados para realizar o *docking* molecular e verificar se o modo de ligação do composto original é mantido, melhorado ou prejudicado.

## 4 PreADMET

Outro servidor também comumente utilizado para predição ADMET é o [PreADME](#).

Copie e cole o código SMILES na janela do ChemDoodle no portal PreADMET.

Compare as predições obtidas com o que foi obtido pelo SwissADME e admetSAR.

## 5 Exemplos de propriedades ADMET

- BBB (*blood-brain barrier permeation*): permeabilidade na barreira hematoencefálica.
- CYPs: conjunto de isoenzimas importantes para a excreção dos fármacos através de biotransformação metabólica. O portal SwissADME fornece as predições para as cinco isoformas mais importantes de CYP. A inibição destas enzimas pode levar a efeitos tóxicos ou adversos devido à eliminação mais lenta de fármacos e seus metabólitos.
- HIA: absorção gastrointestinal passiva.
- PgP: glicoproteína que faz efluxo relacionada com a permeabilidade em membranas. Tem papel essencial em proteger o sistema nervoso central (CNS) de xenobióticos. Além disso, encontra-se superexpressa em alguns tipos de tumores, levando a cânceres resistentes a vários fármacos.
- Ligação às proteínas plasmáticas: importante em interações medicamentosas e na análise da distribuição do fármaco.
- Log  $K_p$ : coeficiente de permeabilidade da pele. Utiliza como parâmetros tamanho molecular e lipofilicidade. Quanto mais negativo o valor predito (dado em cm/s), menor é a permeabilidade tópica.
- LogP: coeficiente de partição octan-1-ol/água. Valores negativos indicam que o composto possui maior afinidade pela fase aquosa (maior hidrofiliabilidade),  $\log P = 0$  indica que o composto está igualmente particionado entre as fases lipídica e aquosa, enquanto que  $\log P$  positivo indica maior lipossolubilidade (maior concentração na fase lipídica).
- Regra de 5 de Lipinski [3]: relação entre parâmetros físicoquímicos e farmacocinéticos de fármacos administrados por via oral (*i.e.*, *drug-likeness*).
  - Peso molecular (MW)  $\leq 500$
  - LogP  $\leq 5$
  - Aceptores de ligação de hidrogênio  $\leq 10$
  - Doadores de ligação de hidrogênio  $\leq 5$

## Referências

- [1] Antoine Daina, Olivier Michielin, and Vincent Zoete. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. 7:42717.
- [2] Feixiong Cheng, Weihua Li, Yadi Zhou, Jie Shen, Zengrui Wu, Guixia Liu, Philip W. Lee, and Yun Tang. admetSAR: a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties. 52(11):3099–3105.
- [3] Christopher A. Lipinski, Franco Lombardo, Beryl W. Dominy, and Paul J. Feeney. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. 23(1):3–25.