

Estudos *in Silico* da Permeabilidade em Células Caco-2

Karina S. Matos^{1*} (PG), Tiago L. Moda¹ (PQ), Adriano D. Andricopulo¹ (PQ) karinamatos@ursa.isfc.usp.br

¹ Laboratório de Química Medicinal e Computacional – LQMC, Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo - USP, São Carlos - SP

Palavras Chave: Modelagem *in Silico*, HIA, Caco-2

Introdução

Os fármacos administrados por via oral são preferencialmente desenvolvidos, devido às questões de mercado, conveniência e segurança. Após a administração por via oral, o fármaco deve passar por vários processos, entre eles: ser dissolvido e solubilizado no trato gastrointestinal para que possa ser absorvido no estômago, ou através do intestino. Este último, denominado absorção intestinal humana (do inglês, *Human Intestinal Absorption* - HIA) é um dos mais importantes para fármacos que atuam por essa via¹. O emprego de modelos *in silico* foi reconhecido na última década como de fundamental importância na pesquisa e desenvolvimento de fármacos (P&D) devido as suas aplicações na avaliação de substâncias bioativas quanto as suas propriedades físico-químicas e farmacocinéticas.² Neste trabalho são descritos modelos *in silico* preditivos, através de um método de fragmentos moleculares para avaliação dos parâmetros que definem a permeabilidade de compostos bioativos em células Caco-2. Estes modelos são de grande relevância, pois poderão ser aplicados a ensaios biológicos experimentais de determinação de propriedades farmacocinéticas, para diversos compostos em estudo no LQMC.

Resultados e Discussão

Os modelos foram desenvolvidos empregando-se o método holograma QSAR (HQSAR).³ Os melhores resultados estatísticos, para um conjunto treinamento de 92 compostos, foram obtidos utilizando a combinação A/B/H/Ch/DA de fragmentos moleculares. O melhor modelo tem seus parâmetros estatísticos mais adequados apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Resultados estatísticos para o modelo HQSAR.

Distinção de Fragmentos	q^2	r^2	HL	N
A/B/H/Ch/DA	0,58	0,93	353	8

* q^2 , coeficiente de correlação com validação cruzada; r^2 , coeficiente de correlação linear quadrado; HL, comprimento do holograma; N, número de componentes. A, átomo; B, ligação; H, hidrogênio; Ch, quiralidade; DA, doadores e aceptores de H.

A Figura 1 mostra a concordância dos valores de permeabilidade preditos e experimentais para a validação interna do modelo. O valor de coeficiente de correlação linear quadrático adequado sugere que valores de permeabilidade em células Caco-2 podem ser preditos por um modelo construído com as variáveis deste conjunto de dados.

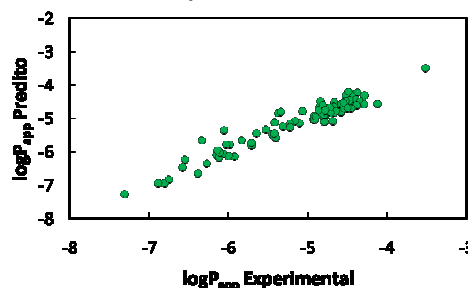


Figura 1. Gráfico de HQSAR dos valores preditos e experimentais de permeabilidade em células Caco-2.

Para aumentar a robustez do modelo preditivo de HQSAR, estarão sendo incorporados 475 compostos, aumentando a diversidade estrutural e a distribuição dos valores da propriedade. Para isso, serão empregadas bases de dados de moléculas bioativas ChEMBL⁴ e outras referências.

Conclusões

A estratégia de modelagem molecular abordando modelos preditivos para mimetização de propriedades que influenciam a administração de fármacos por via oral é uma ferramenta útil no planejamento de compostos bioativos com propriedades farmacocinéticas otimizadas. Estes modelos serão muito úteis no planejamento de novos candidatos a fármacos em nosso laboratório.

Agradecimentos

CAPES, CNPq.

¹ Moda, T. L.; Andricopulo, A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2889.

² May, M. *Simulations vs. cells in ADME/Tox*. Disponível em: <<http://www.dddmag.com/products/2011/10/simulations-vs-cells-adme/tox>>. Acesso em: 25 jan. 2013.

³ SYBYL-X 1.2, Tripos International, 1699 South Hanley Rd., St. Louis, Missouri, 63144, USA.

⁴ Gaulton, A; et al. *Nucl. Acids Res.* **2011**, 40(D1), D1100–D1107.