

UTILIZAÇÃO DOS SOFTWARES *SWISSADME* E *MARVINSKETCH* PARA PREDIÇÃO *IN SILICO* DE PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS

Moisés Santos Moreira¹
Waldinéia Dulce ReisSoares¹
Elcio Ferreira Santana²
Wander José dos Reis³
Adriano Carlos Soares⁴

professoradrianosoares@gmail.com

ÁREA DE CONHECIMENTO: Ciências da Saúde

PALAVRAS-CHAVE: bioinformática; ADME; físico-química.

INTRODUÇÃO

Um dos passos da produção de fármacos é a análise físico-química que busca analisar parâmetros físicos e químicos que possam afetar na distribuição, absorção, metabolismo e excreção do princípio ativo estudado. Esses parâmetros são fundamentais para o desenvolvimento de princípios ativos para que possam avançar na fase clínica. Estes estudos no entanto geram muito custo e tempo, porém o uso da bioinformática através de softwares que utilizam cálculos validados é um caminho interessante e vantajoso para a pesquisa científica, além de contar com bancos de dados em todo o mundo com repositórios de moléculas candidatas e novos fármacos, validadas experimentalmente (ALQAHTANI, 2017). Assim, estudos *in silico* são importantes para o desenvolvimento de fármacos. Atualmente um dos softwares mais utilizados são o *SwissADME* (podendo prever o logS e *BOILED-Egg*), sendo importantes na predição e avaliação da solubilidade da molécula candidata em água, sendo possível extrapolar os resultados na absorção gastrointestinal humano (DAIANA e ZOETE, 2019). O aplicativo *MarvinSketch*, possui a capacidade de prever pKa e o balanço hidrófilo lipófilo,

¹ Acadêmicos do curso de Farmácia da Univértix – Centro Universitário Univértix

² Acadêmico em Farmácia no Centro Universitário Univértix - Bolsista do PIBIC/UNIVÉRTIX

³ Licenciado em Ciências Biológicas (UNEC), Especialista em Avaliação de Risco e Perícia Ambiental (UNEC), Pós-graduando em Docência do Ensino Superior (UNIFAVENI), Professor de Biologia no Centro Educacional de Matipó, Professor de Biologia no Colégio Losango de Raul Soares, Professor no curso de Biologia da UNIFAVENI.

⁴ Farmacêutico-Bioquímico (UFOP); Cirurgião Dentista (UNIVÉRTIX); Doutor em Bioquímica Aplicada (Biotecnologia) (UFV); Mestre em Ciências Naturais e da Saúde (UNEC); Especialista em Docência do Ensino Superior (UCAM, RJ), Especialista em Disfunção Temporomandibular e Dor Orofacial (UniBF, Paraná). Professor dos cursos de Farmácia, Psicologia, Enfermagem, Medicina e Odontologia do Centro Universitário Vértice – UNIVÉRTIX.

em inglês *H/LB*, de compostos sendo importante para determinação da acidez ou basicidade.

desses e verificação da solubilidade (KHAN *et al*, 2018). Contudo, são necessários revisões da literatura, devido a importância do assunto, relacionado a análise físico-química de compostos bioativos. Devido a sua relevância no desenvolvimento de fármacos, economia de gasto e tempo, visto que a produção de princípio ativo a partir de softwares de *ADME* pode levar a uma filtragem de compostos para posterior análise em laboratório. Este trabalho tem como objetivo, identificar qual o atual estado de discussão da temática da busca de novos fármacos e as estratégias modernas de pesquisa dessas novas moléculas através da predição *in silico*.

METODOLOGIA

Essa pesquisa foi aprovada pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC – Univértix. Neste estudo foi realizada uma revisão bibliográfica, sendo feitas pesquisas nas plataformas *Scielo*, *PubMed* e Google Acadêmico. Os descritores utilizados foram: Bioinformática; *ADME*; análise físico-química. As pesquisas foram realizadas em maio de 2022. Foram selecionados ao final das buscas sete artigos para confecção do presente trabalho. E ainda, foram excluídos, os conteúdos nos quais não correlacionaram o objeto de estudo com o propósito desejado.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Na busca por possíveis fármacos, o estudo de absorção, distribuição, metabolismo e excreção são importantes, visto que, quando um medicamento é ingerido sofre transformações no organismo exercendo sua ação farmacológica e em seguida, sendo excretado ou absorvido pelo organismo, ainda definindo se ele irá agir como esperado. Tendo em vista esses fatores, a predição *in silico* utiliza softwares de bioinformática interessantes para esses cálculos (KAZMI *et al*, 2019). Dentre eles, se destaca o *SwissADME* que é um programa desenvolvido pelo Instituto de Bioinformática Suíço, sendo um dos mais confiáveis e utilizados pelo mundo para análises (DAÍNA; MICHIELIN e ZOETE, 2017). Ele pode calcular o logS que prevê a permeabilidade (capacidade de um composto percorrer) e também demonstra a hidrossolubilidade, para isso são considerados valores de logS altos (KOTHANDAN *et al*, 2021). Outro fator que é medido é a absorção gastrointestinal, este resulta em um parâmetro farmacocinético de extrema relevância e define se será alta ou baixa a absorção do composto, a absorção é importante pois se a molécula não for absorvida ela pode não desenvolver os efeitos desejados (YOUSUF, 2019). Também podem agir na formação da gordura do leite devido as suas propriedades físicas e químicas (RAMIRO-CORTIJO *et al*, 2020). Entretanto, há um outro software que suporta outras extensões e moléculas proteicas de diversos tamanhos, o *pdb* (*Protein Data Bank*), que analisa compostos maiores que 500 resíduos e fornece dados de



Matipó/MG

XV FAVE

moléculas em 3 dimensões. A abundância de parâmetros possibilita cálculos variados, dentre esses, o pKa, esse valor demonstra se o composto será capaz de atuar no pH 7,4 (fisiológico), isso é muito importante para filtragem

de compostos que irão atuar nessa escala definida para o organismo humano (NAEEM; AKHTAR; ZAFAR e IQBAL, 2020). Mais um parâmetro que esse software é capaz de medir é o *Hydrophilic-lipophilic balance (HLB)*, através desta análise é possível saber se uma molécula é hidrofóbica ou lipofílica. Quando se faz a predição seja por formato pdb ou outro, sequências de resíduos ou formato 3D, o valor acima de 10 significa que é hidrofílica (ZHENG, 2016). Logo, é notório que os softwares de bioinformática são fundamentais para predição *in silico* de parâmetros físico-químicos mais utilizados para produção de compostos bioativos, visto que, um dos mais utilizados é o SwissADME por apresentar cálculos muito importantes que podem ser feitos por meio computacional. Além disso, o MarvinSketch se mostra importante tratando de compostos maiores e por calcular parâmetros como pKa e HLB. Sendo assim, o uso de softwares na predição ADME é muito útil e é relevante nesse tipo de estudo. Os cálculos de logS e *BOILED-Egg* utilizando o SwissADME foram importantes para a predição da solubilidade e absorção gastrointestinal, respectivamente (DAINA; MICHIELIN e ZOETE, 2017). O MarvinSketch pôde demonstrar a capacidade de fornecer os valores de pKa (indicando o seu valor em pH fisiológico) e HLB (demonstrando a lipofilicidade ou hidrofilicidade) (NAEEM; AKHTAR; ZAFAR e IQBAL, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através dessa pesquisa, pôde-se observar o papel dos softwares de bioinformática para predição *in silico* de parâmetros físico-químicos de compostos bioativos. Enfim, não há dúvidas que esses softwares, são atualmente, utilizados na pesquisa de desenvolvimento de biofármacos economizando tempo e recursos financeiros.

REFERÊNCIAS

ALQAHTANI, S. In silico ADME-Tox modeling: progress and prospects. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**. Riyadh, Arábia Saudita, v. 13, n° 11, p. 1147-1158. Novembro de 2017.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports. Lausanne**, Suíça, v.3, n° 7, e42717, 2017,

DAINA, A.; ZOETE, V. Application of the SwissDrugDesign Online Resources in Virtual Screening. **International Journal of Molecular Sciences**. Lousanne, Suíça, v. 20, n° 18, p. 4612-4624. Setembro de 2019.



Matipó/MG

XV FAVE

KAZMI, S *et al.* In silico approaches and tools for the prediction of drug metabolism and fate. A review. **Computers in Biology and Medicine**. Seul, República da Coreia, v. 106, n° 1, p. 54-64. Março de 2019.

KHAN, M *et al.* Computational investigations of physicochemical, pharmacokinetic, toxicological properties and molecular docking of betulinic acid, a constituent of *Corypha taliera* (Roxb.) with Phospholipase A2 (PLA2). **BMC Complementary Medicine and Therapies**. Dhaka, Banglades, v. 18, n° 1, p. 48-63. Fevereiro de 2018.

KOTHANDAN, R *et al.* Virtual screening of phytochemical compounds as potential inhibitors against SARS-CoV-2 infection. **Nature Public Health emergency Collection**. Coimbatore, Índia, v.10, n°1, p. 9-16. Janeiro de 2021.

NAEEM, S.; AKHTAR, S.; ZAFAR, S.; IQBAL, S. In-silico determination of pKa and logp values of some isoniazid synthetic analogues using Marvin software. **Journal of Pharmacological Scieces**. Carachi, Paquistão, v. 33, n° 2, p. 715-719. Março de 2020.

YOUSUF, M. Advances in In-Silico based Predictive In-Vivo Profiling of Novel Potent β -Glucuronidase Inhibitors. **Current Cancer Drug Targets**. Carachi, Paquistão, v. 19, n° 11, p. 906-918. Julho de 2019.

ZHENG, Y. Sugar Fatty Acid Esters. **Polar Lipids**. Xangai, China, v. 1, n° 8, p. 215-243. Janeiro de 2016.