

PREDIÇÃO *IN SILICO* DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS E ADMET DE COMPOSTOS ORGÂNICOS DA CLASSE DOS ORGANOSSULFURADOS E ORGANOSELÊNIO

GABRIEL INTINI BONILHA¹; LETICIA FIGUEIREDO MOURA²; ADRIANE KERN VILKE³; VINICIUS COSTA PRADO⁴; JULIANO ALEX ROEHR⁵; ETHEL ANTUNES WILHELM⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – baiellbonilha@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – leticia.fmoura@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – adriane.vilke@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – vini132007@gmail.com

⁵Instituto Federal Sul-Rio-Grandense – julianoroehrs@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – ethelwilhelm@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Os compostos organossulfurados sintéticos e seus subprodutos metabólicos são reconhecidos por seu amplo espectro de atividades biológicas (MUSTAFA et al., 2022). Grupos funcionais contendo enxofre, em especial as sulfonilas (R–SO₂–R'), são substituintes que agregam propriedades biológicas promissoras na química medicinal e têm sido utilizados na prospecção de novos fármacos com uma variedade de propriedades farmacológicas, incluindo ações antimicrobianas, anti-inflamatórias, anti-hiperglicêmicas, anticancerígenas e anticonvulsivantes (ZHAO et al., 2019; MUSTAFA et al., 2022).

Além dos organossulfurados, os compostos orgânicos de selênio pertencem a um grupo de moléculas que vêm sendo exploradas em estudos pré-clínicos devido às suas amplas propriedades farmacológicas e pelo seu potencial como intermediários para síntese de outras moléculas (MAMGAIN et al., 2024). Os compostos organoselênios podem ser empregados no desenvolvimento de novas drogas como isómeros de drogas contendo enxofre e oxigênio, mas com o diferencial de oferecer melhor modulação redox e alta lipofilicidade, o que pode contribuir para uma melhor permeabilidade das membranas celulares (GALLO-RODRIGUEZ et al., 2024).

O processo de descobrimento de drogas é longo, custoso e incerto. Cerca de 90% dos compostos que avançam para além dos testes pré-clínicos falham em obter aprovação, em sua grande maioria, por apresentarem baixa eficácia e toxicidade não detectada anteriormente (KHALIL et al., 2020). No contexto da pesquisa de novas entidades moleculares (NEM), o uso de ferramentas *in silico* é indispensável para a identificação precoce de comportamentos farmacocinéticos indesejáveis e potenciais sinais de toxicidade, com o objetivo de otimizar o tempo e recursos financeiros com compostos que apresentam baixa probabilidade de sucesso (FERREIRA et al., 2019).

O equilíbrio entre propriedades farmacocinéticas, como absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET), e farmacodinâmicas, como potência, afinidade e seletividade ao seu alvo molecular, é parte integrante do processo de otimização de compostos. Estas análises objetivam elucidar de forma preliminar os comportamentos farmacocinéticos e o perfil de toxicidade e, a partir desses achados, traçar um comparativo com fármacos seguros e eficazes. (FERREIRA et al., 2019).

Assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma análise da predição dos processos cinéticos específicos ADMET de três compostos sintéticos da classe dos organossulfurados: 4-clorobenzenotiosulfonato de 4-clorofenila (**A**), 4-

metilbenzenotiosulfonato de S-sec-butila (**B**), metiltio-4-metilbenzenosulfona (**C**), e de um composto pertencente à classe dos organoselênios, fenilseleno-4-metilbenzenosulfona (**D**).

2. METODOLOGIA

Os compostos A, B, C e D (Figura 1) foram sintetizados e caracterizados no Laboratório de Síntese Orgânica do Instituto Federal Sul-Rio-Grandense, Campus Pelotas.

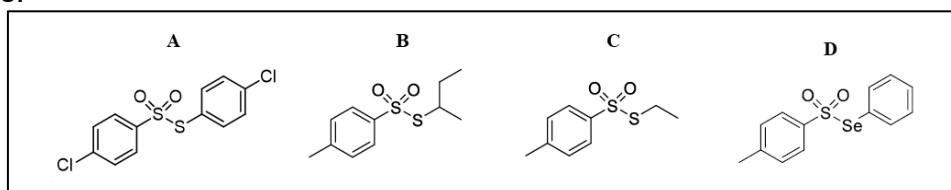


Figura 1. Estrutura química dos compostos 4-clorobenzenotiosulfonato de 4-clorofenila (**A**), 4-metilbenzenotiosulfonato de S-sec-butila (**B**), metiltio-4-metilbenzenosulfona (**C**) e fenilseleno-4-metilbenzenosulfona (**D**).

Foi escolhida a plataforma online ADMETlab 3.0 (disponível em: <https://admetlab3.scbdd.com/>) para realizar a predição das propriedades físico-químicas e farmacocinéticas (ADMET), visto que é uma ferramenta robusta com uma base de dados integrada que incorpora mais de 400 mil moléculas para a construção dos seus modelos preditivos (FU et al., 2024). De acordo com a avaliação da performance desses modelos aplicada por FU et al., (2024) o valor de R^2 e a área embaixo da curva ROC, os quais são parâmetros comumente usados na avaliação da qualidade de testes diagnósticos, obtiveram, respectivamente, pontuação média de 0,85 (0.75~0.95) e 0,855 (0.72~0.99).

As moléculas selecionadas tiveram sua representação de linhas diretamente desenhadas no ADMETlab 3.0. A partir dessas representações, foi gerado o código SMILES - uma forma de codificação que descreve a estrutura química da molécula por meio de uma sequência linear de caracteres, representando átomos, ligações e ramificações. Dos 119 parâmetros obtidos, todos considerados relevantes para a identificação dos melhores candidatos a fármaco foram estimados e avaliados quanto à adequação aos seus intervalos de referência aceitáveis.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme apresentado na Tabela 1, todos os compostos apresentaram valores condizentes com a sua estrutura química, um número modesto de ligações receptoras de hidrogênio e LogP, indicando lipofilicidade moderada. Nenhum desses parâmetros violou a regra de Lipinski, indicando semelhança com a maioria das drogas aprovadas para testes clínicos de fase II. A flexibilidade dos compostos se adequaram aos valores de referência, embora sejam necessários mais estudos para avaliar a eficiência da ligação a possíveis alvos moleculares. O TPSA dos compostos indica uma estrutura molecular compacta, que não representa um empecilho para atravessar membranas celulares. Os valores de pKa dos compostos indicam baixa acidez dos sítios ácidos e baixa basicidade dos sítios básicos. Esse equilíbrio na tendência de ionização de ambos os sítios faz com que as cargas do composto influenciem pouco o perfil lipofílico em pH fisiológico (LogD).

Tabela 1. Características físico-químicas analisadas.

Características Gerais	Composto A	Composto B	Composto C	Composto D
Peso Molecular	323.98 u	244.06 u	230.04 u	311.97 u
Ligações Aceptoras de Hidrogênio (NHA)	2	2	2	2
Ligações Doadoras de Hidrogênio (nHD)	0	0	0	0
Heteroátomos (nHet)	6	4	4	4
Flexibilidade (Rot/Rig)	0,214 (3/14)	0,5 (4/8)	0,375 (3/8)	0,214 (3/14)
Superfície Polar Topológica (TPSA)	34,14	34,14	34,14	34,14
logS	-3,751	-3,922	-3,608	-4,04
LogP	3,256	3,367	3,133	3,134
LogD	3,071	3,225	3,016	3,208
Pka (ácido)	6,52	8,427	8,255	8,742
Pka (base)	5,006	4,306	3,743	3,194

Abreviações: solubilidade aquosa (logS), distribuição n-octanol/água (logP), distribuição n-octanol/água sob PH 7,4 (logD) e logaritmo negativo da constante de dissociação ácida (Pka).

Todos os compostos apresentaram absorção intestinal prevista $\leq 30\%$, valor baixo que pode ser compensado por ajuste de dosagem, dependendo do grau de toxicidade apresentado. A boa permeabilidade prevista em células Caco-2 e os indícios de que eles não são substratos da bomba de efluxo P-gp sugerem que a absorção real seja próxima desse limite.

Na distribuição, apenas o composto C apresentou perfil aceitável de ligação às proteínas plasmáticas, seguido de perto pelo composto B, sendo que a fração livre no plasma é essencial para uma droga exercer seu efeito farmacológico ativo. A predição de que os compostos têm alta probabilidade de inibir os transportadores hepáticos OATP1B1 e OATP1B3 é considerada desfavorável, uma vez que essas proteínas são importantes para a remoção de fármacos da corrente sanguínea, e sua inibição pode resultar em interações medicamentosas. Já o potencial deles de atravessar a barreira hematoencefálica pode ser interessante para guiar estudos que explorem o seus potenciais farmacológicos sobre doenças que acometem o sistema nervoso central.

As enzimas do citocromo P450 (CYP) são responsáveis pelo metabolismo da maioria dos fármacos e, idealmente, não devem ser alteradas por outros medicamentos que dependam dessa via metabólica. Nas predições, o composto A apresentou o perfil mais diverso de metabolização; os compostos B e C precisam ser avaliados com cautela pois há a possibilidade de inibirem a única enzima dos quais são substrato; já o composto D atua apenas como substrato da CYP3A4 e apresentou menor efeito inibitório (Tabela 2).

Apenas o composto D apresentou baixa taxa de excreção, significando que ele teria o maior tempo de exposição dentre as drogas testadas. Isso é relevante para calcular a dosagem e o intervalo de aplicação de um tratamento, mas também precisa ser considerado o aumento do risco de toxicidade com o acúmulo da droga.

No geral os compostos apresentaram um baixo perfil de toxicidade dos parâmetros analisados com exceção da indução de lesão hepática, uma das principais questões de segurança que leva à retirada de drogas do mercado (NORMAN, 2020). Além disso, o composto D também demonstrou risco significativo de ser carcinogênico, mas também o menor risco de neurotoxicidade, o que é um indicador promissor para um futuro estudo de atividade neurológica.

Tabela 2. Características ADMET analisadas.

Absorção					Composto A	Composto B	Composto C	Composto D	Metabolização	A	B	C	D	Toxicidade	A	B	C	D
Absorção intestinal Humana	0,002	0,008	0,005	0	Substrato da CYP1A2	0,992	0,001	0,002	0,022	Lesão Hepática	0,996	0,994	0,998	0,999				
Permeabilidade Caco-2	-4,662	-4,743	-4,38	-4,332	Inibidor da CYP1A2	0,151	0,005	0,007	0,122	Teste AMES para Mutagenicidade	0,091	0,216	0,231	0,06				
Permeabilidade PAMPA	0,058	0,211	0,015	0,383	Substrato da CYP2D6	0,054	0,083	0,006	0,034	Carcinogenicidade	0,085	0,236	0,233	0,697				
Substrato P-gp	0	0	0	0,005	Inibidor da CYP2D6	0,005	0,082	0,176	0,086	Hepatotoxicidade Humana	0,298	0,143	0,174	0,004				
Inibidor da P-gp	0,992	0,404	0,358	0,836	Substrato da CYP3A4	0,958	0,86	0,973	0,975	Neurotoxicidade	0,327	0,467	0,323	0,179				
50% Biodisponibilidade	0,042	0,004	0,008	0,013	Inibidor da CYP3A4	0,021	0,726	0,583	0,27									
					Substrato da CYP2B6	0,938	0,042	0,009	0,024									
					Inibidor da CYP2B6	0,352	0,859	0,572	0,232									

4. CONCLUSÕES

A previsão ADMET revelou informações úteis para orientar o *screening* e a otimização dessas drogas. O uso crescente de *softwares* para esse fim constitui uma prática bem estabelecida na literatura, contudo é importante salientar que eles não são substitutos dos testes *in vitro* e *in vivo*, e sim um complemento. Portanto, são necessárias outras ferramentas para alavancar o conhecimento sobre o potencial farmacológico e o perfil de toxicidade desses compostos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- FERREIRA, L. L. G.; ANDRICOPULO, A. D. ADMET modeling approaches in drug discovery. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 5, p. 1157–1165, 2019.
- FU, L. et al. ADMETlab 3.0: an updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support. **Nucleic Acids Research**, v. 52, n. W1, p. W422–W431, 5 jul. 2024.
- GALLO-RODRIGUEZ, C.; RODRIGUEZ, J. B. Organoselenium Compounds in Medicinal Chemistry. **ChemMedChem**, v. 19, n. 17, 2 set. 2024.
- KHALIL, A. S.; JAENISCH, R.; MOONEY, D. J. Engineered tissues and strategies to overcome challenges in drug development. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 158, p. 116–139, 1 jan. 2020.
- MAMGAIN, R. et al. Organoselenium compounds beyond antioxidants. **Future Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 24, p. 2663–2685, 16 dez. 2024.
- NORMAN, B. H. Drug Induced Liver Injury (DILI). Mechanisms and Medicinal Chemistry Avoidance/Mitigation Strategies. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, n. 20, p. 11397–11419, 22 out. 2020.
- MUSTAFA, M.; WINUM, J.-Y. The importance of sulfur-containing motifs in drug design and discovery. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 17, n. 5, p. 501–512, 4 maio 2022.
- ZHAO, C. et al. Pharmaceutical and medicinal significance of sulfur (SVI)-Containing motifs for drug discovery: A critical review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 162, p. 679–734, jan. 2019.