

## **ESTUDOS *IN SILICO* DE PRÓ-FÁRMACOS DENDRIMÉRICOS CONTENDO ACICLOVIR EM PAMAM MODIFICADO**

**Lívia Maria Furukawa Bergamini**

**Colaboradores: Sophia Sueyoshi, Paula Passarin**

**Prof. Dra. Jeanine Giarolla Vargas**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas/Universidade de São Paulo

[livia.bergamini@usp.br](mailto:livia.bergamini@usp.br)

### **Objetivos**

O aciclovir é um fármaco clássico para o tratamento de doenças virais como *Herpes simplex*, e é classificado como fármaco de classe IV pelo Sistema de Classificação Biofarmacêutica, que torna seu tratamento oneroso e de baixa adesão.

Dante disso, este trabalho tem como objetivo a realização de um estudo *in silico* do pró-fármaco dendrimérico PAMAM ligado ao aciclovir. Paralelamente, pretende - se estudar estatisticamente quais parâmetros nas análises de *redocking* mais influenciam menores resultados de RMSD (*root mean square deviation*) para ligantes grandes e flexíveis, como a 2H7C, esterase que será utilizada no projeto.

### **Métodos e Procedimentos**

O *redocking* foi realizado com a enzima esterase sanguínea inespecífica 2H7C (PDB ID: 2H7C), testando 16 combinações de parametrização, denominados “métodos” (Tabela 1) que variaram eficiência do algoritmo, tamanho da caixa e flexibilidade do ligante.

Cada configuração foi executada em triplicata, resultando em 1920 confôrmeros, e avaliou-se também o desempenho das quatro funções de score do programa GOLD (ASP, CHEMPLP, GOLDSCORE e CHEMSCORE).

Para o preparo, visualização e tratamento das moléculas foram usados os programas Discovery Studio, Marvin Sketch, Gaussian 16, Crest e ACYPPE, enquanto as simulações de *redocking* foram realizadas no GOLD 4.1.2 e as análises estatísticas no software Minitab. Os valores de RMSD foram examinados por meio dos testes ANOVA, Tukey, Levene e Games-Howell, permitindo verificar diferenças significativas entre os métodos e identificar os parâmetros de maior impacto nos resultados.

Método	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Eficiência do algoritmo	Padrão	Padrão	Padrão	Padrão	Padrão	Padrão	Padrão	Padrão	Muito flexível							
Tamanho da caixa (Å)	10	10	8	8	6	6	4	4	10	10	8	8	6	6	4	4
Flexibilidade do ligante durante a simulação	Flexível	Rígido	Flexível	Rígido	Flexível	Rígido	Flexível	Rígido	Flexível	Rígido	Flexível	Rígido	Flexível	Rígido	Flexível	Rígido

Tabela 1. Métodos aplicados para a validação do *redocking*.

## Resultados

O redocking gerou diferentes resultados de RMSD obtidos em 16 métodos com diferentes parametrizações, obtendo os seguintes resultados:

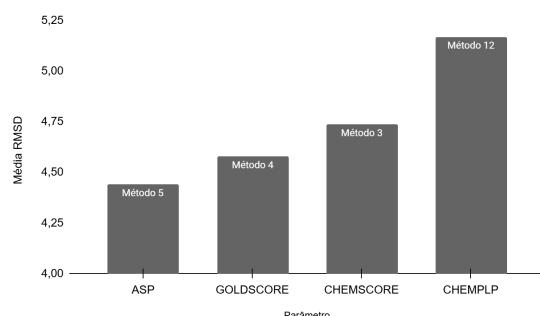


Figura 1. Menores valores de RMSD médio que cada método gerou em diferentes parâmetros.

Os resultados de redocking mostraram que nenhum método alcançou  $\text{RMSD} \leq 2\text{\AA}$ , sendo o menor valor obtido com a função de score ASP e caixa de  $6\text{\AA}$  (método 5,  $\text{RMSD} = 4,44\text{\AA}$ ).

A ANOVA indicou diferenças significativas entre as parametrizações ( $p < 0,05$ ), e o teste de Tukey evidenciou que caixas de  $6\text{\AA}$  e  $8\text{\AA}$  resultaram nos menores valores de RMSD, distinguindo-se estatisticamente das caixas de  $4\text{\AA}$  e  $10\text{\AA}$ . Levene reforçou que apenas  $6\text{\AA}$  e  $8\text{\AA}$  apresentaram variâncias semelhantes, enquanto o Games-Howell confirmou que esse par não difere significativamente entre si, mas difere dos demais tamanhos. Importante notar que essas diferenças não puderam ser atribuídas a outros parâmetros (função de score, flexibilidade do ligante ou algoritmo), confirmando que o espaço da caixa foi um fator crítico para os resultados obtidos.

## Conclusões

Os estudos realizados, a partir da avaliação estatística e uso de softwares especializados, mostram que o tamanho da caixa é o

parâmetro mais determinante nos resultados de ligantes grandes e flexíveis. Caixas amplas ( $10\text{\AA}$ ) geram maior RMSD pelo excesso de conformações possíveis, enquanto caixas reduzidas ( $4\text{\AA}$ ) limitam o ajuste do ligante. Nas dimensões intermediárias ( $6\text{\AA}$  e  $8\text{\AA}$ ), as diferenças de RMSD, ainda que sutis, confirmam a influência direta desse parâmetro. A otimização do redocking exige um equilíbrio entre restrição espacial e liberdade conformacional. Esses achados fornecem novos insights sobre ligantes extensos e flexíveis e ressaltam a relevância de abordagens estatísticas em um campo ainda pouco explorado. As perspectivas para os próximos meses serão aplicar esses conhecimentos obtidos para realizar o docking na molécula de aciclovir acoplada ao PAMAM.

## Referências

- ARNAL, J. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Aciclovir. *Journal of pharmaceutical sciences*, v. 97, n. 12, p. 5061–5073, 2008.
- FICKER, M.; PAOLUCCI, V.; CHRISTENSEN, J. B. Improved large-scale synthesis and characterization of small and medium generation PAMAM dendrimers. *Canadian journal of chemistry*, v. 95, n. 9, p. 954–964, 2017.
- KUTNER, M. H. et al. *Applied linear statistical models*. 5. ed. Maidenhead, England: McGraw Hill Higher Education, 2005.
- MORRIS, G. M. et al. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of Computational Chemistry*, v. 19, n. 14, p. 1639-1662, 1998.