

## Predizione della reattività di metaboliti mediante meta-analisi

A. Pedretti<sup>1</sup>, G. Vistoli<sup>1</sup>, A. Mazzolari<sup>1</sup>, B. Testa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dip. di Scienze Farmaceutiche, Facoltà di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Milano, Milano

<sup>2</sup>Dep. of Pharmacy, University Hospital Centre (CHUV), Lausanne, Switzerland

Il metabolismo degli xenobiotici o, nel caso più specifico, dei farmaci costituisce un aspetto fondamentale in tutta quella serie di processi enzimatici che stanno alla base dell'ADMET, la cui conoscenza è fondamentale per determinare la sicurezza di agenti chimici che, volontariamente o involontariamente, possono venire a contatto con gli organismi. Per questo motivo, in ambito farmaceutico, lo screening metabolico unitamente a quello tossicologico viene eseguito nelle prime fasi del processo di *drug discovery*, in maniera tale da evidenziare quanto prima eventuali problematiche che potrebbero insorgere successivamente quando ormai ingenti somme sono state investite per lo sviluppo di un nuovo farmaco. A ciò si aggiunge il problema che spesso gli xenobiotici svolgono effetti nocivi sugli organismi non tanto per una propria tossicità, ma perché, una volta metabolizzati, vengono convertiti in altre specie chimiche reattive e/o tossiche. Da ciò, risulta evidente che la disponibilità di strumenti software in grado di predire la formazione di metaboliti tossici può costituire un valido supporto in numerose branche della tossicologia come quella ambientale, farmaceutica, industriale ed alimentare.

Per questo motivo, è stata realizzata la banca dati *MetaPies* che, grazie alla meta-analisi delle reazioni di biotrasformazione descritte in 903 articoli, include 1.171 substrati (747 farmaci e 424 xenobiotici) in grado di generare 6.767 metaboliti differenti. Ciascun metabolita è stato inserito nel database riportando il tipo di reazione metabolica che lo ha generato, la famiglia di appartenenza dell'enzima che ha catalizzato la biotrasformazione e la reattività / tossicità del metabolita stesso. In un primo momento, si è proceduto all'analisi delle proprietà chimico-fisiche al fine di evidenziare lo spazio di proprietà del substrato richiesto da ciascuna famiglia enzimatica perché esso sia riconosciuto e venga metabolizzato. Siccome questo tipo d'informazione si è dimostrato utile per predire la biotrasformazione di xenobiotici ed avendo annotato nel database la reattività di ciascun metabolita, ci si è chiesti se anche tale proprietà silente del substrato non possa essere predetta. A tale scopo, una volta espanso ulteriormente l'insieme dei descrittori molecolari introducendo anche quelli elettronici maggiormente responsabili delle reattività molecolare, si è proceduto all'applicazione di metodiche di *machine learning* come quelle basate sulle *supported vector machine* al fine di ottenere un modello con una buona capacità predittiva.

La realizzazione del database ed il calcolo dei descrittori chimico-fisici è stata eseguita mediante il software *VEGA ZZ[i][ii]*, sviluppato *in home* e disponibile gratuitamente, che, grazie a tutta una serie di funzionalità accessibili mediante la sua interfaccia grafica, consente di semplificare notevolmente la gestione e l'interrogazione dei database molecolari. Inoltre, grazie alla tecnologia di calcolo distribuito *WarpEngine* in esso implementata, è stato possibile ottenere i descrittori elettronici ed energetici in tempi estremamente ridotti.

[i] A. Pedretti, L. Villa, G. Vistoli, "VEGA: A versatile program to convert, handle and visualize molecular structure on Windows-based PCs", *J. Mol. Graph.*, Vol. 21, 47-49 (2002).

[ii] A. Pedretti, L. Villa, G. Vistoli, "VEGA - An open platform to develop chemo-bio-informatics applications, using plug-in architecture and script programming", *J. Comput. Aided Mol. Des.*, Vol. 18, 167-173 (2004).