

Estudo das relações quantitativas estrutura-atividade para uma série de inibidores de butirilcolinesterase humana

Marcelo S. Castilho*(PQ)¹, Adriano D. Andricopulo(PQ)², Carlos A. Montanari(PQ)³

castilho@ufba.br

1- Laboratório de Bioinformática e Modelagem Molecular – Faculdade de Farmácia - UFBA

2 - CBME – Instituto de Física de São Carlos - USP

3- NEQUIMED-PN – Instituto de Química de São Carlos – USP

Palavras Chave: QSAR, butirilcolinesterase, Alzheimer.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa que afeta principalmente a população com mais de 65 anos. Bioquimicamente, ela é caracterizada por uma deficiência na transmissão colinérgica. Razão pela qual, o principal tratamento terapêutico utiliza inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChE). Entretanto, estudos recentes sugerem que a butirilcolinesterase (BChE) seja a principal enzima envolvida na degradação de acetilcolina em pacientes com Alzheimer.¹ Esses estudos sugerem que a BChE seja um alvo tão importante para o planejamento de novos fármacos quanto a AChE. A tacrina, o primeiro fármaco aprovado pelo FDA para tratamento da DA é um inibidor não seletivo das colinesterases, a partir da qual compostos seletivos para inibição da BChE podem ser desenvolvidos. No presente trabalho, modelos de QSAR foram desenvolvidos com o objetivo de auxiliar no planejamento de inibidores seletivos de BChE.

Resultados e Discussão

Um conjunto de 50 inibidores de BChE humana, previamente descrito na literatura^{2,3}, foi empregado nos estudos de QSAR. Uma análise hierárquica de cluster (HCA) mostrou que esse conjunto pode ser dividido em 5 famílias distintas. A propriedade biológica empregada na modelagem foi pIC_{50} e as variáveis independentes foram calculadas com o programa DRAGON. Num primeiro momento, somente descritores 2D foram considerados. O programa BUILDQSAR foi utilizado para escolher sistematicamente conjuntos de até 4 descritores não correlacionados, que fornecessem modelos com bom ajuste ($r > 0,9$). Essa estratégia levou à pré-seleção de 19 descritores de um conjunto inicial de 536. Esses descritores foram então utilizados no programa MINITAB, v14, para criar modelos através de análises pelo método dos mínimos quadrados parciais (PLS) com até 4 componentes principais. Em todas as análises foram realizadas validações cruzadas dos modelos, excluindo-se progressivamente 1, 5 e 10

compostos. Os resultados estatísticos dos melhores modelos estão representados na Tabela 1.

Tabela 1. Dados estatísticos do modelo PLS

validação	r^2	q^2	variância
LOO	0,82	0,74	0,88
L50	0,82	0,73	0,88
L100	0,82	0,75	0,88

Como pode ser observado na Figura 1, os valores experimentais estão bem ajustados ao modelo linear e com boa capacidade de predição.

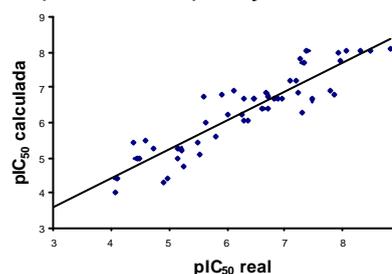


Figura 1. Valores calculados versus valores reais de pIC_{50} .

Os descritores selecionados nessa análise foram: BEHm8, BELm2, BELe2, BELe5, GGI2, GGI7, JGI2, JGI7 e X4A.

Conclusões

O modo de interação descrito para tacrina no sítio ativo da AChE está de acordo com os resultados obtidos neste estudo. As principais interações desse ligante no sítio ativo se dão através de ligações de hidrogênio, relacionadas com os descritores BEHm8; BELm2; BELe2; BELe5 e interações eletrostáticas relacionadas com os descritores GGI2; GGI7; JGI2, JGI7. Esses dados são importantes para o planejamento e síntese de novas moléculas seletivas para esse alvo.

Agradecimentos

FAPESB, FAPESP, CNPq

¹ Gautier, S., Emre, M., Farlow, M. R., Bullock, R., Grossberg, G. T., Potkin, S. G. *Curr. Med. Res. Opin.* **2003**, 19(8), 707-714.

Sociedade Brasileira de Química (SBQ)

² McKenna, M. T., Proctor, G. R., Young, L. C., Harvey, A. L. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3516-3523

³ Camps, P. El Achab, R., Görbig, D. M., Morral, J., Torrero, D. M., Badia, A., Baños, J. E. Vivas, N. M., Barril, X., Orozco, M., Luque, F. J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3227-3242