

# Estudos de QSAR 3D para um conjunto de inibidores de Butirilcolinesterase Humana

Humberto Fonseca de Freitas<sup>1</sup> (IC), Marcelo Santos Castilho<sup>1\*</sup> (PQ).

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

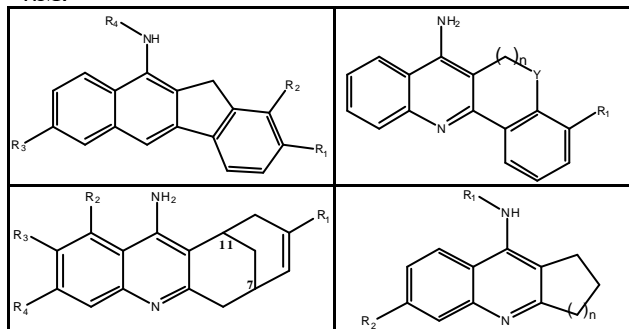
Palavras Chave: QSAR 3D, Docking, Butirilcolinesterase, Doença de Alzheimer.

## Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) acomete cerca de 37 milhões de pessoas em todo o mundo<sup>1</sup>, sendo considerada a principal causa de declínio cognitivo em adultos. Os custos diretos e indiretos associados ao tratamento da doença são de 100 bilhões de dólares, nos EUA<sup>1</sup>. Na DA, eventos neurodegenerativos promovem a deterioração de neurônio colinérgico. Além disso, ocorre a hiper-expressão de butirilcolinesterase (BuChE), que está associada a depleção de acetilcolina e por consequência aos sintomas característico da doença. Em vista disso, a utilização de inibidores seletivos de BuChE é considerada uma estratégia importante para o desenvolvimento de fármacos de combate à doença de Alzheimer.

## Resultados e Discussão

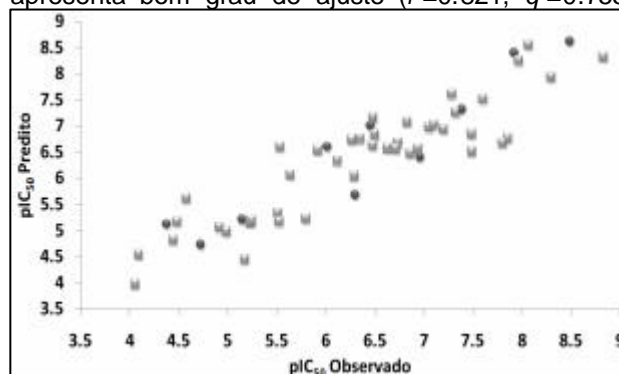
Foram utilizados 53 inibidores de BuChE, derivados de tacrina e huprina obtidos na literatura<sup>2</sup> (Figura 1), cuja potência está distribuída entre 1.48 nM e 88.000 nM.



**Figura 1.** Estruturas representativas do conjunto de 53 inibidores de BuChE

Os valores da propriedade biológica ( $IC_{50}$ ) foram convertidos em  $pIC_{50}$  ( $-\log IC_{50}$ ) e o conjunto de inibidores divididos em grupo treino (43 moléculas) e grupo teste (10 moléculas), para fins de validação externa. Uma vez que não existe estrutura cristalográfica de BuChE em complexo com qualquer dos inibidores do conjunto de dados, utilizou-se o programa GOLD 3.1 (modo Standard), para gerar os modelos de interação inibidor-enzima. Somente a conformação de melhor score de cada molécula foi considerada para os estudos de QSAR 3D. 273 descritores 3D, calculados com o auxílio do programa DRAGON 5.4, foram selecionados com auxílio do 30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

programa BUILDQSAR, utilizando algoritmo genético. Os descritores presentes nos 10 melhores modelos ( $r^2 > 0.75$ ) foram reunidos e utilizados na criação de modelos de PLS, disponível no programa PIROUETTE 3.11. O melhor modelo apresenta bom grau de ajuste ( $r^2=0.821$ ,  $q^2=0.755$ ,



com 2 PCs) (Figura 2), e grande poder preditivo ( $r^2_{pred}=0.884$ ), vide Tabela 1.

**Figura 2.** Gráfico de  $pIC_{50}$  observado X  $pIC_{50}$  predito para o grupo treino (quadrado) e grupo teste (círculo)

De acordo com o vetor de regressão, os descritores HATS8u, R5u e Mor14v possuem maior influencia no modelo. Estes descritores descrevem propriedades estéricas e conformacionais importantes para inibição da BuChE.

**Tabela 1.** Valores de predição e resíduo do conjunto teste

Moléculas	$pIC_{50}$ Experimental	$pIC_{50}$ Predito	Resíduo
5	7.387	7.323	0.064
12	4.724	4.738	-0.014
17	4.377	5.127	-0.750
26	6.460	7.014	-0.554
30	5.149	5.220	-0.071
31	6.301	5.686	0.615
33	6.016	6.607	-0.591
36	6.963	6.410	0.553
47	7.921	8.411	-0.490
50	8.489	8.622	-0.133

## Conclusões

Os modelos apresentam bom grau de ajuste e grande poder preditivo. A análise dos descritores auxiliará no planejamento de moléculas com maior potência frente a BuChE.

## Agradecimentos

---

<sup>1</sup> MOUNT, C.; DOWNTON, C. **Nature Medicine**, v. 12. n. 7. P. 780-784, jul. 2006.

<sup>2</sup> CASTILHO, M. S.; GUIDO, R. V.; ANDRICOPULO, A. D. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 4. n. 2. Mar 2007, p. 106-113.