

Emprego de OMEGA/ROCS em QSAR-3D de inibidores de Butirilcolinesterase humana.

Odailson S. Paz (IC)¹ Marcelo S. Castilho (PQ)^{1*}
odailsonpaz@hotmail.com

¹ LaBiMM- Laboratório de bioinformática e modelagem molecular Faculdade de Farmácia – UFBA

Palavras Chave: OMEGA/ROCS, doença de Alzheimer, butirilcolinesterase, QSAR 3D.

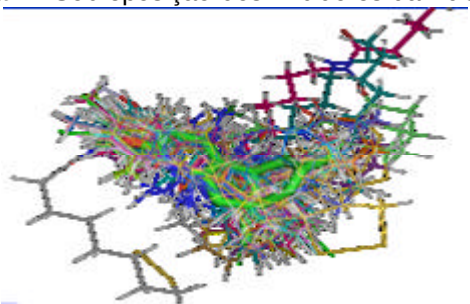
Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais freqüente de demência. Sua etiologia está associada a uma série de alterações genéticas, neuropatológicas e neurofisiológicas que resultam na redução dos níveis de acetilcolina. Os tratamentos para DA procuram aliviar os déficits cognitivos e as alterações de comportamento, através da inibição da enzima acetilcolinesterase. Entretanto, estudos recentes mostraram que BuChE pode ser a principal responsável pela degradação de acetilcolina em pacientes com DA. Esses resultados indicam que inibidores de BuChE podem ser úteis no tratamento de DA. Visando contribuir para o desenvolvimento de fármacos mais eficazes contra a doença de Alzheimer modelos QSAR 3D foram desenvolvidos para uma série de inibidores da enzima butirilcolinesterase.

Resultados e Discussão

Um conjunto de 53 inibidores da BuChE cuja potência varia entre 14nM e 88μM foi utilizado nesse trabalho. Conformações 3D para cada inibidor foram obtidas através dos programas OMEGA e ROCS, utilizando a estrutura de Huperzina A (Figura 1), obtida a partir da estrutura cristalográfica 1VOT, como modelo.

Figura 1. Sobreposição dos inibidores da BuChE na



estrutura de huperzina A

A seguir utilizou-se o programa DRAGON 5.4 para calcular 735 descritores 3D que foram selecionados com auxílio do programa BuildQSAR (algoritmo genético). Os descritores selecionados (29) foram utilizados para uma análise de HCA (distâncias euclidianas utilizando método de união completo) que guiou a divisão do conjunto inicial em treino (1-43) e teste (44-53). A seguir, os modelos de QSAR-3D do conjunto treino foram criados através de regressão

por mínimos quadrados parciais (PLS). O melhor modelo de QSAR 3D apresenta ajuste e consistência interna razoáveis ($r^2 = 0,79$, $q^2 = 0,70$, 2 PCs) e grande poder preditivo ($r^2_{pred} = 0,90$) (Tabela 1).

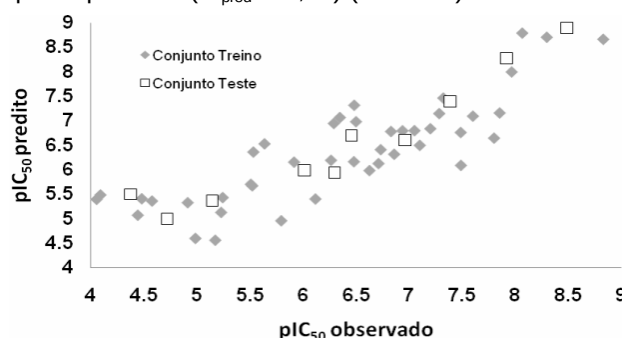


Figura 2. Valores experimentais e preditos para o conjunto treino e teste.

Tabela 1. Valores experimentais e preditos de pIC_{50} para compostos do conjunto teste.

Conjunto teste	QSAR		
	Experimental	Predito	Residuo
44	7,387	7,397	-0,010
45	4,724	4,993	-0,269
46	4,377	5,498	-1,121
47	6,460	6,702	-0,242
48	5,149	5,364	-0,215
49	6,301	5,941	0,360
50	6,016	5,987	0,029
51	6,963	6,606	0,357
52	7,921	8,275	-0,354
53	8,489	8,899	-0,410

De fato, com exceção de 46, todos os demais compostos são preditos com erros inferiores à 0,36 unidades logarítmicas.

Conclusões

A conformações geradas através dos programas OMEGA e ROCS deram origem a modelos de QSAR 3D com bom poder preditivo que auxiliarão no desenvolvimento de novos inibidores de BuChE.

Agradecimentos

FAPESB, CNPQ.

¹ Cramer, R.D., III; Patterson, D.E.; Bunce, J.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5959-5967

² Castilho, M. S.; Guido, R.V.C. e Andricopulo, A. D. Letter in Drug Design & Discovery, **2007**, 4, 106-113.

³ Nicolet, Y.; Lockridge, O; Masson, P.; Camps, J. C. F. e Nachon, F., *The Journal of Biological Chemistry*. **2003**, 42, 41141-41147