

Estudos de Holograma QSAR para um Conjunto de Inibidores de Butirilcolinesterase Humana.

Geise A. O. Santos (IC)¹, Marcelo S. Castilho (PQ)^{1*}

Email. gaos.geise@gmail.com;

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

Palavras Chave: Doença de Alzheimer; holograma QSAR ; Butirilcolinesterase

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de declínio cognitivo em idosos, representando mais da metade dos casos de demência nesta faixa etária¹. As terapias disponíveis para o tratamento de DA visam manter a atividade dos sistemas colinérgicos através da inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE).² Recentemente, a enzima butirilcolinesterase (BuChE) passou a ser considerada como um alvo alternativo para o tratamento de DA, pois enquanto há diminuição da atividade de acetilcolinesterase em pacientes idosos, a atividade de butirilcolinesterase permanece inalterada ou se eleva, o que indica que essa enzima desempenha um papel importante no controle dos níveis de acetilcolina.¹ Desta forma, este trabalho teve como objetivo desenvolver modelos de holograma QSAR (HQSAR) robustos e preditivos para um conjunto de 72 derivados de fenotiazidas e carbamatos (Figura 1), cuja afinidade frente a BuChE (pKi) variam de 3,59 a 8,45.²⁻⁴

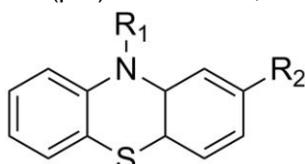


Figura 1. Esqueleto geral dos derivados de fenotiazidas e carbamatos que inibem BuChE

Resultados e Discussão

Durante a evolução dos modelos, as moléculas foram decompostas com base nos parâmetros: átomo (A), ligação (B), conexão (C), átomo de hidrogênio (H), quiralidade (Ch) e doadores e aceptores de lig. de H (DA). Os fragmentos obtidos, de tamanho entre 4 e 7 átomos, foram então alocados em hologramas cujos tamanhos (HL) variam de 53 a 401 (Tabela 1). A adição de átomos doadores ou aceitadores de ligação de H (DA), reduz a qualidade do modelo, enquanto que a incorporação de quiralidade (Ch) melhora os parâmetros estatísticos. A seguir a influência do tamanho dos fragmentos sobre os parâmetros estatísticos do melhor modelo (A/B/C/Ch) foi avaliada, mostrando que a redução do tamanho do fragmento para 2-5 resulta em melhora estatística do modelo ($q^2=0,75$, $r^2=0,87$, PC=6). Face ao bom

ajuste interno do modelo, ele pode ser útil na interpretação dos fatores estruturais associados a inibição de BuChE. Isso pode ser feito através dos mapas de contribuição (figura 2) que indicam quais fragmentos moleculares contribuem positivamente (verde/amarelo) ou negativamente (vermelho/laranja) para inibição de BuChE.

Tabela 1. Parâmetros estatísticos dos principais modelos de HQSAR para fragmentos de 4-7 átomos.

DF	q^2	r^2	HL	PC
A/B/C	0,63	0,82	353	6
A/C/DA	0,58	0,78	59	6
A/B/C/H	0,68	0,79	353	4
A/B/C/Ch	0,69	0,80	151	4
A/B/C/DA	0,59	0,81	151	6
A/B/C/Ch/DA	0,64	0,73	401	3

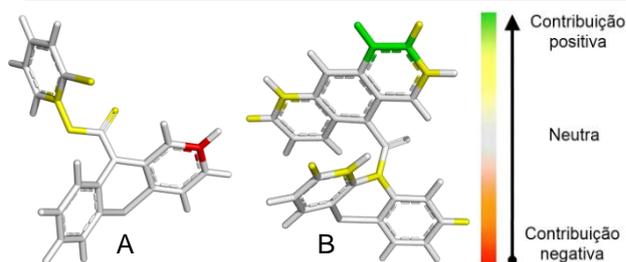


Figura 2. Mapa de contribuição para os compostos 2-clorofenil (pKi =4.34)-A e 9-antrilcarbonil (pKi=8.45)-B carbamato.

Conclusões

A boa consistência interna dos modelos de HQSAR, juntamente com as informações provenientes dos mapas de contribuição contribuem para um melhor entendimento das relações entre a estrutura química e a atividade biológica de derivados de fenotiazina e carbamatos que inibem Butirilcolinesterase humana.

Agradecimentos

FAPESB, CNPq

- 1- *J. Biol. Chem.* 278, 41141, 2003
- 2- *Bioorg. Med. Chem.* 13, 211, 2005.
- 3- *Bioorg. Med. Chem.* 15, 6367, 2007.
- 4- *J. Med. Chem.* 51, 14, 4200, 2008.