

Estudo de holograma QSAR para um conjunto de inibidores de beta - secretase humana.

Josiane Magalhães Barbosa (IC) *, Humberto Fonseca Freitas (PG), Marcelo Castilho (PQ)

* josi_soopo@hotmail.com

Laboratório de Bioinformática e Modelagem Molecular, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia.

Palavras Chave: BACE-1 ; Doença de Alzheimer; HQSAR.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) atinge 0,7% das pessoas entre 60 e 64 anos e mais de 40% na faixa etária de 90 a 95 anos.¹ Os sintomas da DA estão associados a formação de placas amilóides insolúveis e emaranhados neurofibrilares no cérebro que leva a morte celular (hipótese amilóide)². Entretanto, os fármacos disponíveis no mercado atuam somente na manutenção e facilitação dos sistemas colinérgicos sobreviventes (hipótese colinérgica).¹ Por outro lado, a inibição da enzima beta secretase-1 (BACE-1) parece ter um efeito direto sobre a etiologia da DA, em função do seu papel fundamental na cascata amilóide.³ Embora diversas classes de inibidores de BACE-1 sejam descritos na literatura, até o momento não foram descritos estudos de holograma QSAR (HQSAR) para esses inibidores. Por essa razão, esse trabalho descreve um modelo de HQSAR para um conjunto estruturalmente diverso de 110 derivados de Hidroxi-etilamina (HEA - Figura 1) cuja potência inibitória (IC_{50}) sobre BACE-1 varia entre 5,268 e 8,699 nM²⁻³

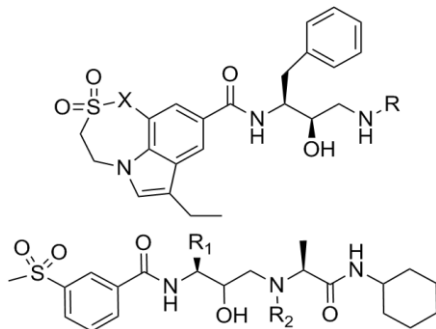


Figura 1. Esqueleto geral dos derivados de HEA.

Resultados e Discussão

As moléculas do conjunto foram construídas no programa no programa SYBYL 8.0 (Tripos Inc., USA) e otimizadas por cálculos semi empíricos AM1. A fim de otimizar o modelo, parâmetros como distinção de fragmento (DF): A/B/C/H/Ch/DA; e comprimento do holograma (CH) foram considerados (Tabela 1). O melhor modelo, ($q^2 = 0,80$ (Leave-One-Out) e $r^2 = 0,90$, 6 componentes principais), foi selecionado para avaliar a influência do tamanho do fragmento sobre os parâmetros estatísticos, porém não foram obtidas melhoras nos parâmetros estatísticos do modelo. Métodos de

validação cruzada mais robustos (Leave-Many-Out) indicam a boa consistência interna do modelo, uma vez que não houve alteração significativa nos parâmetros estatísticos, quando até 20% das moléculas foram excluídas do modelo. Dessa forma, os mapas de contribuição podem ser utilizados para identificar fragmentos moleculares que estão relacionados com a atividade biológica (Figura 2).

Tabela 1. Resultados do HQSAR para fragmentos de tamanho padrão 4-7.

DF	q^2	r^2	CH
A/B	0,78	0,89	353
A/B/C*	0,80	0,90	353
A/B/C/H	0,70	0,85	401
A/B/C/H/Ch	0,63	0,83	199
A/B/C/H/Ch/DA	0,65	0,89	353

*Melhor modelo de HQSAR

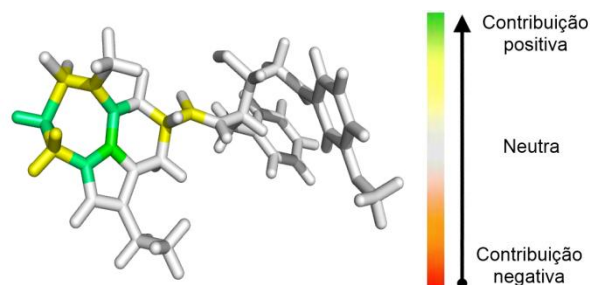


Figura 2. Mapa de contribuição do inibidor mais potente ($pIC_{50} = 8,70$) do conjunto.

Conclusões

Embora os modelos de HQSAR descritos nesse trabalho apresentem boa consistência interna e permitam a identificação de fragmentos moleculares que contribuem para inibição de BACE-1, estudos de validação externa devem ser realizados para averiguar o real poder preditivo desse modelo.

Agradecimentos

FAPESB e o CNPQ

1. FORLENZA, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. Rev. psiquiatr. Clín., São Paulo, v. 32, n. 3, June 2005
2. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 18 (2008), p. 1011.
3. Bioorganic & Medicinal chemistry Lettres 19 (2008) p. 3674.