

# Identificando fragmentos estruturais de interação em inibidores da BACE-1

Lívia B. Salum<sup>1\*</sup> (PG), Napoleão F. Valadares<sup>1</sup> (PQ)

1-Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Instituto de Física de São Carlos – USP, São Carlos, Brasil.

liviasalum@yahoo.com.br

Palavras Chave: Holograma QSAR, BACE-1, fragmentos de interação

## Introdução

A enzima BACE-1 é um alvo molecular validado para terapia do mal de Alzheimer, uma doença neurodegenerativa que afeta mais de 18 milhões de pessoas no mundo. Nesse trabalho, 128 inibidores e 9 estruturas cristalográficas desses inibidores em complexo com a BACE-1, divulgados pela companhia farmacêutica GlaxoSmithKline, foram utilizados para a construção de modelos de Holograma QSAR (HQSAR) e para estudos de modelagem molecular. Os mapas de contribuição resultantes foram utilizados para a identificação de fragmentos estruturais de interação nas estruturas em complexo com inibidores. Os resultados, aliados a modelos de QSAR 3D CoMFA desenvolvidos previamente, demonstraram importantes regiões de interação de inibidores com a enzima BACE-1.

## Resultados e Discussão

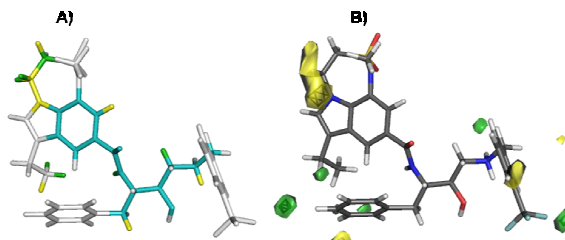
O conjunto de dados utilizado para a modelagem de HQSAR consiste de 128 inibidores da BACE-1 contendo o esqueleto geral das hidroxiethylaminas, associados aos seus valores de potência inibitória ( $IC_{50}$ ), variando de 2 nM a 5,9  $\mu$ M (quase 3000 vezes). Combinações dos parâmetros de distinção de fragmentos - átomo (A), ligação (B), conectividade (C) e doador e acceptor de ligação de hidrogênio (DA) - comprimento de holograma (HL) e tamanho de fragmento (frag) foram avaliadas para a obtenção dos melhores modelos utilizando um conjunto de treinamento de 102 inibidores (SYBYL 8.0). Os valores de  $-\log(IC_{50})$  foram utilizados como variáveis dependentes. Coeficientes estatísticos significativos foram obtidos (Tabela 1). A validação externa foi realizada utilizando um conjunto teste de 26 inibidores representativos (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados da modelagem de HQSAR

Modelo	Distinção	$q^2$	$r^2$	HL	Frag	$r^2_{pred}$
1	A/B/C	0,59	0,84	199	5-8	0.70
2	A/B/C/H/DA	0,56	0,82	353	2-5	0.61
3	A/C/H/DA	0,56	0,80	307	3-6	0.54
4	A/C/CH/DA	0,57	0,76	257	2-5	0.56

O modelo 1, o mais preditivo, foi selecionado para as análises dos mapas de contribuição para os 9

inibidores em complexo com a BACE-1, os quais representam a variação estrutural e de  $IC_{50}$  no conjunto de dados. Esses mapas de contribuição individuais foram interpretados como a representação da importância particular de cada um dos átomos para a potência dos 9 inibidores, estudados no ambiente químico do sítio ativo da enzima BACE-1 (códigos PDB: 2VIY, 2VIZ, 2VJ6, 2VJ9, 2VIE, 2VJ7, 2VNM, 2VNN e 2WF0). A análise desses mapas 2D juntamente com os modelos de QSAR 3D CoMFA demonstrou a importância dos substituintes nas posições P1 (anel de 7 membros contendo o grupo sulfonamida), P2 (benzila) e P3 (substituinte propanamina ou o éter correspondente), como os fragmentos estruturais importantes para a interação desses inibidores com o sítio ativo da BACE-1 (Figura 1).



**Figura 1.** A) Mapa de contribuição de HQSAR para o inibidor mais potente (átomos em verde e amarelo contribuem para o aumento do  $IC_{50}$ , átomos em azul fazem parte da subestrutura comum dos inibidores). B) Mapas de contorno dos modelos CoMFA (em verde, grupos volumosos são favoráveis; em amarelo, grupos volumosos são desfavoráveis para a potência). O mesmo inibidor é mostrado.

## Conclusões

Nesse trabalho, mapas de contribuição individuais de HQSAR foram analisados em inibidores para os quais o modo de interação é conhecido a partir de estruturas cristalográficas em complexo com BACE-1, e comparados a mapas de contorno 3D CoMFA. Os resultados evidenciaram importantes fragmentos estruturais de interação com o sítio da enzima.

## Agradecimentos

FAPESP, CNPq e CAPES

<sup>1</sup>Salum, L. B.; Valadares, N. F. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2010**, *24*, 803–817.