

Estudos de QSAR 2D em uma Série de Inibidores da Enzima Beta-secretase Humana (BACE-1)

Daniela S. Cruz (PG)¹, Marcelo Santos Castilho(PQ)²

1- Universidade Estadual de Feira de Santana

2- Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia

*E-mail: dany.sc_far@yahoo.com.br

Palavras Chave: Palavras Chave: Alzheimer, Inibidores da Proteína beta-secretase, QSAR 2D

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é a principal desordem neurodegenerativa que afeta adultos e idosos em todo o mundo.¹ O principal evento fisiopatológico na DA é a deposição extracelular do peptídeo β -amilóide (β A), que se origina da ação de BACE-1 sobre a proteína precursora do amilóide (APP).² Por essa razão, inibidores de BACE-1 podem ser úteis no tratamento de DA. A fim de investigar as características estruturais que são responsáveis pela inibição BACE-1, modelos de QSAR 2D foram desenvolvidos para uma série de 102 derivados de aminohidantoinas, aminoimidazóis e aminopiridinas (Figura 1), cuja potência inibitória (pIC_{50}) varia entre 4,42 e 8,00^{3,4,5,6,7}.

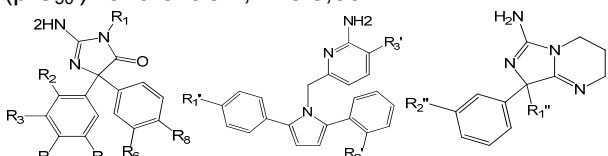


Figura 1. Estrutura geral dos inibidores de BACE-1 utilizados nesse trabalho.

Resultados e Discussão

As moléculas do conjunto de dados, divididas em grupos treino (75) e teste (27) para fins de validação externa, foram decompostas em fragmentos moleculares, os quais após serem alocados em hologramas cujo tamanho (HL) varia de 53 a 401, foram utilizados como variáveis independentes na construção dos modelos de holograma QSAR. Os melhores parâmetros estatísticos ($r^2 = 0,91$, $q^2 = 0,84$, e $r^2_{pred} = 0,70$, HL=53 e 6 PCs) foram obtidos com a distinção átomos/conectividade/quiralidade (A/C/Ch), utilizando-se tamanho de fragmento de 4-7 átomos. A fim de identificar as regiões da molécula que mais contribuem para inibição de BACE-1, mapas de contribuição foram utilizados (Figura 2). Observa-se que o flúor na posição meta e o grupo OCF₃ contribuem positivamente para potência, entretanto não é possível inferir se esse efeito é decorrente de efeitos estéreos ou eletrônicos. A fim de elucidar essa questão procurou-se desenvolver modelos de QSAR 2D baseados em descritores topológicos relacionados com propriedades físico-químicas. Dessa forma, 425 descritores calculados com auxílio do programa DRAGON 5.5 foram utilizados para desenvolver modelos de QSAR preliminares, com até 4 variáveis, através de regressão linear múltipla (RLM). O melhor modelo obtido ($r^2 = 0,85$, $q^2 = 0,84$)

apresentou baixo poder preditivo ($r^2_{pred} = 0,62$). Visando contornar esse problema os 22 descritores presentes nos 10 melhores modelos de RLM foram agrupados, autoescalados e utilizados na construção de modelos de QSAR por regressão de mínimos quadrados parciais. A análise do vetor de regressão (Figura 3) para o melhor modelo obtido ($r^2 = 0,87$, $q^2 = 0,85$ e $r^2_{pred} = 0,84$) indica que os descritores GGI6 e GGI7, os quais consideram aspectos eletrônicos dos compostos mostram contribuição positiva para potência.

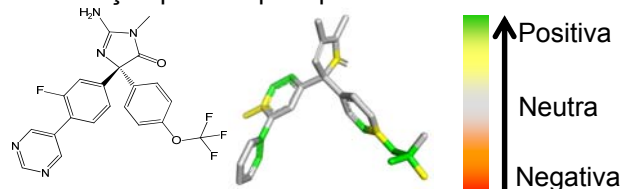


Figura 2: Mapa de contribuição para um inibidor potente ($pIC_{50} = 7,7$) de BACE-1.

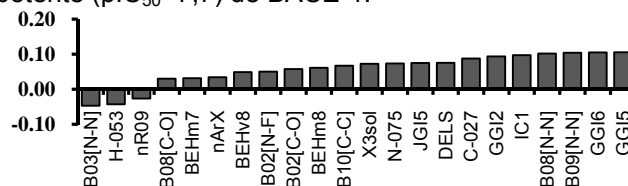


Figura 3: Vetor de regressão do melhor modelo de QSAR 2D baseado em descritores topológicos.

Conclusões

A integração dos resultados obtidos através de modelos de QSAR 2D baseados em parâmetros e descritores topológicos indicam que características eletrônicas dos grupos *m*-F e *p*-OCF₃ contribuem para inibição de BACE-1. Essa informação pode ser útil no planejamento de novos candidatos a fármacos contra DA.

Agradecimentos

CNPq, FAPESB, INBEB

1 Forlenza, O.V. *Rev. Psiq. Clín.* **2005**, 32, 137.

2 Seloke, D.J. *Physiol. Rev* **2001**, 81, 741.

3 Malamans S.M. Barnes, K. Johnson, M. Hu Y, Ping Zhou, Turner J. Yun Hu Wagner, E. Fan, K. Chopra, R. Olland, A., Bard J., Pangalos, M. Reinhart, P. Robichaud, A.J. *Bior Med Chem*, **2010**, 630

4 Malamas MS, Erdei J, Gunawan I, Turner J, Hu Y, Wagner E, Fan K, Chopra R, Olland A, Bard J, Jacobsen S, Magolda RL, Pangalos M, Robichaud AJ. *J Med Chem* **2010**, 53, 1146

5 Malamas MS, Erdei J, Gunawan I, Barnes K, Johnson M, Hui Y, Turner J, Hu Y, Wagner E, Fan K, Olland A, Bard J, Robichaud AJ, *J Med Chem*. **2009**, 52, 6314.

6 Pawel Nowak, p. Cole, DC., Aulabaugh A, Bard, J., Chopra R., Cowling, R. Kristi Y. Fan, Hu, B. Steve Jacobsen S., Jani, M., Jin, G. Mei-Chu Lo, Malamas SM, Manas, ES. Narasimhan R., Reinhart, P., Robichaud, A.J. Joseph R. Stock JR., Subrath, J Svenson, K, Turner, J. Erik, Wagner, E. Ping Zhou, Ellingboe, JW. *Bior Med Chem Let* **2010**, 20, 632.