

Estudos de QSAR 3D CoMFA em uma Série de Inibidores da Enzima Beta- secretase Humana (BACE-1)

Daniela S. Cruz^{1PG}, Marcelo Santos Castilho^{2PQ}

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: Alzheimer, Inibidores da Proteína beta-secretase , QSAR 3D

Introdução

A doença de Alzheimer (DA), responsável pela grande maioria dos casos de demência,¹ tem sua etiologia relacionada com a deposição extracelular do peptídeo beta- amiloide (A-β). A identificação da BACE-1 como a principal enzima envolvida na produção do A-β sugere que esta enzima é um excelente alvo terapêutico anti-DA². Os primeiros inibidores potentes dessa enzima tem forte caráter peptidomimético e portanto perfil farmacocinético inadequado, por outro lado derivados de aminohidantoinas, aminoimidazóis e aminopiridinas descritos recentemente^{3,4,5,6,7} (Figura 1) apresentaram potencia inibitória (IC₅₀ de 01μM à 45μM), seletividade e perfil farmacocinético satisfatório. A fim de elucidar as exigências eletrônicas e estéreas desses inibidores, responsáveis pela inibição de BACE-1, foram construídos modelos de QSAR 3D através da análise comparativa de campos moleculares (CoMFA).

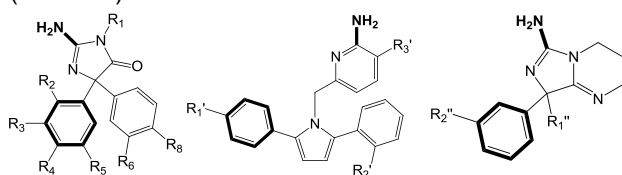


Figura 1. Estrutura geral dos inibidores de BACE-1 utilizados nesse trabalho.

Resultados e Discussão

Duas estratégias de alinhamento molecular foram empregadas para o conjunto de 102 inibidores de BACE (Figura 2): sobreposição pela máxima estrutura comum das moléculas minimizadas por métodos semi-empírico AM1 (**Modelo 1-** em destaque na Figura 1); acoplamento molecular dos inibidores no sítio ativo estrutura cristalográfica da BACE-1 (Código PDB:3INH) com o auxílio do programa GOLD 3.0 (parâmetros padrão e sítio de 10Å) (**Modelo 2-** Figura 2). Para a construção dos modelos de CoMFA os campos estéreos e eletrostáticos foram definidos utilizando-se um espaçamento de 1Å e como sonda um átomo de carbono sp³ com carga +1. Os melhor modelo de CoMFA (Tabela 1), evidenciou que o alinhamento dos compostos gerada pelo programa GOLD representa melhor a conformação bioativa. Protocolos de validação cruzada L-2-O, L-5-O, L-10-O e L-20-O não levaram a mudanças nos parâmetros estatísticos do melhor modelo evidenciando sua robustez e consistência interna.

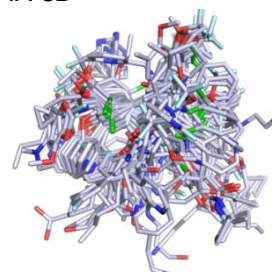


Figura 2. Alinhamento gerado pelo programa GOLD 3.0, usado na construção dos modelos de CoMFA.

Tabela 1. Resultados estatísticos dos modelos de CoMFA.

Modelo	r ²	q ²	PCs
1	0,84	0,63	6
2	0,89	0,74	4

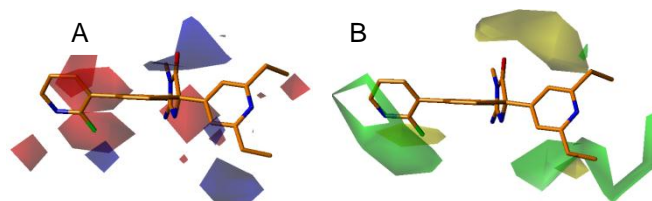


Figura 3. Mapas de contorno eletrostático (A) e estéreo (B) para o inibidor mais potente da série, de acordo com o melhor modelo de CoMFA.

Conclusões

Os modelos de QSAR 3D gerados neste estudo podem fornecer informações úteis no planejamento de novos inibidores de BACE-1, por exemplo, os mapas de contorno (Figura 3) sugerem que a substituição da carbonila no anel imidazol por um grupo deficiente em elétrons com pequeno volume deve aumentar a potencia inibitória em compostos congenéricos.

Agradecimentos

CNPq, FAPESB, INBEB

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

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

³Malamans 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, AJ. *Bior Med Chem*, **2010**, 630

⁴Malamas 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

⁵Malamas 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.

⁶Pawel 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.