

Estudos de QSAR 3D CoMFA e CoMSIA para Inibidores não Peptídeomiméticos da Enzima Beta-secretase Humana (BACE-1)

Marcelo Santos Castilho^{*1} (PQ), Daniela S. Cruz² (PG)

1- Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia - e-mail: castilho@ufba.br

2- Universidade Estadual de Feira de Santana

Palavras Chave: Alzheimer, beta-secretase, QSAR 3D, CoMFA, CoMSIA

Introdução

A doença de Alzheimer (DA), principal responsável pelos casos de demência, tem sua etiologia relacionada com a deposição extracelular do peptídeo beta- amiloide (A- β).¹ A enzima BACE-1 é caracterizada como a principal protease envolvida na produção de A- β , sendo assim considerada um potencial alvo terapêutico anti-DA.² Análogos peptídeo-miméticos do estado de transição apresentam elevada afinidade perante esse alvo, porém perfil farmacocinético inadequado.³ Visando contornar essa limitação inibidores não peptídicos foram planejados.⁴⁻⁷ Contudo, a potência dessas moléculas ainda precisa ser otimizada. A fim de contribuir para esse objetivo, foram desenvolvidos modelos de QSAR 3D através da Análise Comparativa de Campos moleculares (CoMFA) e Análise Comparativa dos Índices de Similaridade (CoMSIA).

Resultados e Discussão

Estudos anteriores realizados no nosso laboratório com um conjunto de 102 inibidores de BACE (IC₅₀ de 01 μ M à 45 μ M)⁸ sugerem que modelos de QSAR 3D oriundos de alinhamentos gerados por similaridade química e acoplamento molecular, apresentam boa consistência interna e poder preditivo (PRE-SURFLEX-SIM: $q^2=0,76$ / 4PCs/ $r^2_{pred}=0,64$ - PRE-GOLD 4.2.1: $q^2=0,78$ / 5PCs/ $r^2_{pred}=0,78$). Visando melhorar a interpretabilidade dos mapas de contorno, realizou-se o realinhamento das moléculas segundo a máxima estrutura comum (figura 1). A otimização do espaçamento da grade (1Å) e o ajuste dos campos estéreo e eletrostáticos pelo desvio padrão (opção 'Stdev_Coefficients') resultou num aumento significativo da capacidade preditiva do modelo SURFLEX-SIM (Tabela 1).

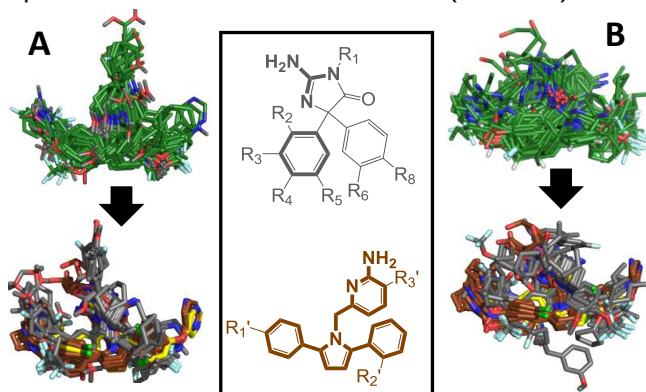


Figura 1. Realinhamento molecular das conformações obtidas com auxílio do programa GOLD 4.2.1 (A) e SURFLEX-SIM (B) utilizando a máxima estrutura comum (em negro) de inibidores estruturalmente diferentes de BACE-1.

Em função da melhor sobreposição das moléculas, os mapas de contorno apresentam menor fragmentação e, portanto, uma idéia mais clara das exigências estereais e eletrônicas necessárias para o desenvolvimento de inibidores mais potentes de BACE-1 (figura 2).

Tabela 1. Resultados estatísticos dos modelos de CoMFA após o realinhamento pela máxima estrutura comum.

Modelo	SDC	r^2	q^2	PCs	r^2_{pred}
SURFLEX-SIM	0,6	0,91	0,73	4	0,86
GOLD 4.2.1	0,9	0,89	0,82	5	0,76

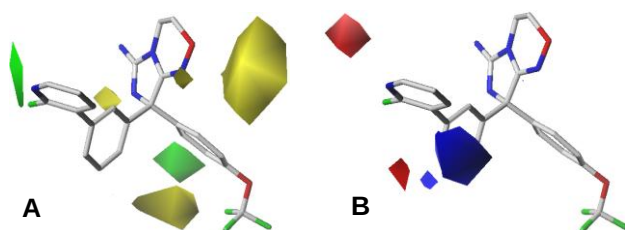


Figura 2. Mapas de contorno estereo (A) e eletrônico de acordo com o melhor modelo de CoMFA para um inibidor de alta potência (pIC₅₀ = 7,5). Nível de contribuição dos contornos estéreo: ● 86 / ● 14; e eletrostáticos: ● 84 / ● 16.

Numa tentativa de avaliar o efeito de outras interações (interações hidrofóbicas, ligações de hidrogênio, etc.) sobre a potência dos inibidores, construiu-se também modelos de QSAR utilizando CoMSIA. Entretanto, a combinação interativa dos campos hidrofóbicos (H), doador (D) e aceptor (A) de ligação de hidrogênio não produziu melhora significativa nos parâmetros estatísticos, em comparação a combinação dos campos S/E (estéreo/eletrostático) ($r^2=0,89$ $q^2=0,68$ / 5PCs/ $r^2_{pred}=0,71$).

Conclusões

A capacidade preditiva do modelo CoMFA sugere que a análise dos mapas de contorno pode fornecer informações úteis no planejamento de novos inibidores de BACE-1, por exemplo, os mapas de contorno (Figura 2) sugerem que substituintes volumosos próximos ao anel aminohidantoínico são desfavoráveis para a atividade, por outro lado não há restrição estereal para substituintes com carga positiva na posição *para* do anel *m*-cloro aminopridínico.

Agradecimentos

CNPq, FAPESB, INBEB

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

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

³Ghosh, A.K. Curr Alzheimer Res. 2008, 5, 121.

⁴Malamas MS, et al. Bior Med Chem, 2010, 630

⁵Malamas MS, et al. J Med Chem 2010, 53, 1146

⁶Malamas MS, et al. Med Chem. 2009, 52, 6314.

⁷Pawel Nowak, et al. Bior Med Chem Let 2010, 20, 632.

⁸ Cruz DS, MED-080. 34^a Reunião da SBQ, 2011.