

## Desenvolvimento de uma Função Empírica de Pontuação para Predição da Afinidade de Ligação de Inibidores de Acetilcolinesterase.

Diogo S. G. Pinho<sup>1</sup> (PG)\*, Carlos Maurício R. Sant'Anna<sup>1</sup> (PQ), Camila S. de Magalhães<sup>2</sup> (PQ).  
\*me.diogopinho@gmail.com

<sup>1</sup> Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, BR 465, Km 7, Seropédica – RJ.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro, Polo Xerém, Estrada de Xerém 27, Duque de Caxias – RJ.

Palavras Chave: Atracamento Molecular, Acetilcolinesterase, Função de Pontuação.

### Introdução

Na área de Desenho de Fármacos Baseado em Estrutura as funções de pontuação (ou funções *scoring*) possuem um papel fundamental, pois têm por objetivo prever a afinidade de ligação de pequenas moléculas candidatas a novos fármacos em relação a um alvo molecular, sendo frequentemente utilizadas por programas de atracamento molecular (*docking*) e em experimentos de triagem virtual.

Embora avanços significativos tenham sido obtidos no desenvolvimento de funções de pontuação, a maior parte destas não produz bons resultados em todos os casos<sup>1</sup>. Este fato motiva o desenvolvimento de novas funções para alvos moleculares específicos de interesse farmacológico. O objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de uma função de pontuação específica visando a predição da afinidade de ligação de inibidores de Acetilcolinesterase (AChE).

### Resultados e Discussão

A função de pontuação empírica objeto deste trabalho foi construída com base em um conjunto de 41 inibidores de AChE, obtido da literatura<sup>2-4</sup>. Os valores de IC<sub>50</sub> para estes inibidores variam de 1,06nM a 17990nM. Cálculos de atracamento molecular e obtenção de descritores moleculares foram realizados com o programa GOLD 5.1 (CCDC) (receptor: 1N5R.pdb). Um total de 37 descritores incluindo propriedades físico-químicas dos ligantes, da proteína e do complexo formado após o atracamento foram calculados. Para a construção da função, foram excluídos os descritores relacionados ao ligante (com exceção do número de torções) e à proteína antes do atracamento, além de descritores já modificados por algum coeficiente de ponderação do programa GOLD, totalizando 17 descritores selecionados.

Análise de regressão linear com o programa WEKA 3.7.10 (University of Waikato) foi realizada utilizando-se valores de pIC<sub>50</sub> e os valores médios dos descritores considerando as 5 melhores poses do ligante obtidas no atracamento molecular. Dois modelos foram gerados: (1) utilizando todo o conjunto de 41 moléculas para treinamento e teste;

37<sup>ª</sup> Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

e (2) utilizando um conjunto de treinamento com 36 moléculas e um conjunto teste com 5 moléculas selecionadas aleatoriamente, para validação externa. Esses modelos são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Funções de Pontuação.

EXP	Modelo*	R
1	0.6454 * NAEP - 0.719 * NDEP - 0.1026 * NLR + 0.7951 * PLPh + 0.0831 * PLPb - 1.9042 * PLPr + 1.4164 * ROT - 1.0918	0.88
2	-0.055 * NHEL - 0.5275 * NDEP + 0.6852 * NAHL - 0.1409 * NLR - 0.876 * NC3 + 0.7029 * PLPh + 0.1099 * PLPb - 1.6092 * PLPr + 1.8336 * ROT + 0.3007	0.81

\*Descritores que compõem as funções obtidas: NAEP: # aceptores encobertos da proteína; NDEP: # doadores encobertos da proteína; NLR: # torções do ligante; NC3: # ligações de hidrogênio; PLPh: termo polar da função PLP; PLPb: termo da função PLP sobre átomos encobertos; PLPr: termo repulsivo da função PLP; ROT: penalização para ligações torcionáveis "congeladas". NHEL: # de átomos hidrofóbicos do ligante expostos ao solvente; NAHL: # átomos do ligante em ligações de hidrogênio.

### Conclusões

As funções construídas apresentaram um coeficiente de correlação em torno de 0,8. Para o modelo testado com um conjunto externo (EXP 2), a correlação obtida indica que 65% da variância dos dados é explicada pelo modelo. O valor de R<sup>2</sup> predito (*predicted R<sup>2</sup>*) para o modelo do experimento 2 é de 0,64. Análises com um número maior de inibidores estão em andamento visando melhorar a avaliação e a capacidade preditiva do modelo.

### Agradecimentos

CAPES, CNPq, Faperj e INCT-INOFAR pela bolsa e suporte.

<sup>1</sup> Koes, D. R.; Baumgartner, M. P.; Camacho, C. J.; *J. Chem. Inf. Model.* 53 (2013), 1893–1904.

<sup>2</sup> Tang H. et al; *Bio. & Med. Chem. Letters* 17 (2007) 3765–3768.

<sup>3</sup> Tang H et al *Euro J of Med. Chemistry* 44 (2009) 2523–2532.

<sup>4</sup> Tang H. et al *Euro J of Med Chemistry* 46 (2011) 4970–4979.