

Modelagem molecular de inibidores da butirilcolinesterase como potenciais fármacos contra a doença de Alzheimer

Bárbara Bedôr Novo¹ (IC), Beatriz Ferreira de Carvalho Patricio¹ (PQ), Camilo Henrique da Silva Lima^{2,3} (PQ), Magaly Girão Albuquerque^{2,3} (PQ) * magaly@iq.ufrj.br

¹ UNIRIO, ² LabMMol-DQO-IQ-UFRJ, ³ PGQu-IQ-UFRJ

Palavras-Chave: Docagem, Triagem Virtual, Farmacóforo, Demência, Colinesterase, Paroxetina

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é considerada a demência neurodegenerativa mais prevalente no mundo. Em pacientes acometidos pela DA, o sintoma principal é a perda progressiva da memória, em função do declínio dos níveis do neurotransmissor acetilcolina (ACh) no cérebro, devido ao aumento das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e, principalmente, butirilcolinesterase (BuChE) no estágio mais avançado da DA. Para aliviar os sintomas do déficit de ACh nesses pacientes, buscamos novos potenciais inibidores da BuChE por técnicas de modelagem molecular.

Resultados e Discussão

Foram selecionadas as estruturas cristalinas resolvidas por difração de raios-X da enzima BuChE humana complexadas com os dois inibidores mais potentes, dentre os 91 compostos sintetizados por Kosak e colaboradores,^{1,2} que estão disponíveis no *Protein Data Bank* (PDB) sob os códigos 5DYW (ligante 5HF, uma piperidinil-sulfonamida) e 5NN0 (ligante 92H, uma piperidinil-carboxamida).

As etapas de construção, otimização e análise conformacional dos compostos de Kosak e colaboradores^{1,2} foram realizadas por mecânica molecular (MMFF94) no programa Spartan'14, sendo selecionadas as conformações de menor energia e maior área superficial.

Na docagem molecular, realizada no servidor DockThor (dockthor.incc.br) e no programa GOLD (www.ccdc.cam.ac.uk), foram consideradas ambas as configurações R e S para os átomos C3 e N1 do anel piperidina protonado.

No DockThor, as melhores poses correspondem aos ligantes VIII_20 (complexo 5DYW) na configuração C(S)N(S) e VIII_3 (complexo 5NN0) na configuração C(R)N(S). No GOLD, as melhores poses são para os ligantes VIII_20 (complexo 5DYW) na configuração C(S)N(S) e TypeV_84 (complexo 5NN0).

Na análise estatística por curva ROC (stats.drugdesign.fr), os compostos da docagem foram classificados como ativos ($IC_{50} < 100$ nM) e inativos ($IC_{50} \geq 100$ nM) considerando dois conjuntos em relação à configuração em C3 (R e S). Os valores de área sob a curva (AUC) obtidos com a curva ROC foram acima de 70%, indicando eficiência na distinção entre ativos e inativos, e os maiores valores de sensibilidade foram obtidos para o conjunto com configuração S em C3.

Na triagem virtual por farmacóforo, realizada no servidor Pharmit (pharmit.csb.pitt.edu), foram

definidos os descritores farmacofóricos (aceptor de ligação hidrogênio, aromático) a partir das melhores poses obtidas na docagem e das estruturas dos inibidores 5HF e 92H de Kosak e colaboradores^{1,2} extraídas dos complexos no PDB (5DYW e 5NN0).

A biblioteca de estruturas (fármacos aprovados pelo FDA) usada na triagem virtual foi obtida no portal DrugBank (go.drugbank.com) e utilizamos como filtro seis propriedades calculadas no servidor Molinspiration (aceptor/doador de ligação hidrogênio, peso molecular, LogP, ligações rotacionáveis, área de superfície polar).

Selecionamos a paroxetina (um inibidor seletivo da recaptção da serotonina, empregado contra a depressão maior) entre os compostos resultantes da triagem virtual com os menores valores de RMSD, por este fármaco estar presente em todas as 5 corridas realizadas.

Na pesquisa sobre testes biológicos envolvendo a paroxetina e colinesterases no PubChem, não encontramos registro de testes com a BuChE, enquanto para a AChE, a atividade biológica não foi especificada ou foi inativa.

Figura 1.

Sobreposição da paroxetina (átomos de carbono em amarelo) com o ligante VIII_20 C(S)N(S) (átomos de carbono em cinza) (complexo 5DYW) na triagem virtual por farmacóforo.

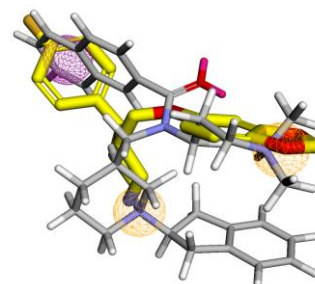


Tabela 1. RMSD da triagem virtual por farmacóforo.

Fonte do Ligante	PDB ^{1,2} (Kosak et al.)		Pose DockThor		Pose GOLD	
Ligante	5HF	92H	VIII_20 CSNS	VIII_3 CRNS	VIII_20 CSNS	Type V_84
Complexo	5DYW	5NN0	5DYW	5NN0	5DYW	5NN0
RMSD	0,610	0,696	0,354	0,464	0,521	0,328

Conclusões & Perspectivas

A paroxetina é um candidato a reposicionamento para o tratamento contra a doença de Alzheimer. Como perspectivas, pretendemos realizar estudos de docagem da paroxetina com a BuChE, análise estatística pela curva ROC e dinâmica molecular do complexo ligante-proteína.

Agradecimentos

UNIRIO * UFRJ * FAPERJ * CNPq * CAPES

¹ Kořak, U.; et al. (2016). *Scientific Reports*, 6:39495.

² Kořak, U.; et al. (2018). *J. Med. Chem.*, 61(1):119-139.