

Uso del modelado molecular para desarrollar un nuevo andamiaje oxindólico como posible inhibidor de la β -secretasa (BACE1)

Omar J. Zúñiga-Olvera^{a,b,*}, Gelacio Martínez-Gudiño^{a,b}, Martha S. Morales-Ríos^{a,b}.

^a Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apartado 14-740, Ciudad de México, 07000 México.

^b Programa de Posgrado en Farmacología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apartado 14-740, Ciudad de México, 07000 México.

* omar.zuniga @cinvestav.mx

Palabras clave: Alzheimer, β -secretasa, FBDD, modelado molecular, espirooxindoles.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo más común de trastorno neurodegenerativo, asociado con alteraciones cognitivas, principalmente en edades avanzadas. Es responsable de alrededor del 60-70% de los casos de demencia en todo el mundo, afectando a más de 30 millones de personas. Este número se espera que alcance alrededor de los 100 millones para 2050. Desafortunadamente, las opciones terapéuticas disponibles para la EA actualmente son limitadas.¹

Un rasgo distintivo de esta enfermedad es la presencia de "placas" amiloides extracelulares, compuestas principalmente por fragmentos proteolíticos de la proteína precursora amiloide (APP). La APP es cortada secuencialmente por dos proteasas aspárticas, la β -secretasa y la γ -secretasa.² Durante los últimos 20 años una investigación intensa se ha centrado en la creación de inhibidores de la β -secretasa (BACE1) como una estrategia importante para la intervención farmacológica en la EA.³

Los fines y objetivos de este estudio incluyen: 1) descubrir nuevos ligandos como inhibidores de BACE1 empleando como herramienta el diseño de fármacos basado en fragmentos (FBDD),⁴ 2) predecir los modos de unión BACE1-ligando usando modelado molecular y 3) determinar la afinidad de unión y caracterizar la conformación óptima del ligando en el sitio catalítico de la enzima mediante el análisis de las interacciones tipo puente de hidrógeno/hidrofóbicas.

Métodos Computacionales

Con la finalidad de identificar ligandos de bajo peso molecular con potencial actividad biológica susceptibles de ser optimizados en moléculas líderes, se realizó un cribado virtual empleando como herramienta el método FBDD.⁴ El método FBDD consiste en conectar un conjunto de fragmentos para dar lugar a una sola molécula que se una en el sitio catalítico de la enzima. Las estructuras seleccionadas **1-3**, construidas a partir de fragmentos de oxindol, ciclopropano y sistemas aromáticos, se sometieron a un análisis conformacional utilizando el programa Spartan '14. Posteriormente se realizó un estudio de docking molecular empleando el programa Autodock 4 utilizando la enzima BACE1 (PDB: 3UDK). La metodología del análisis docking se basa en predecir energías y modos de enlace entre los potenciales ligandos y la enzima de interés mediante el análisis de las interacciones tipo puente de hidrógeno e hidrofóbicas.

Resultados y Discusión

En la Figura 1 se muestran las estructuras seleccionadas obtenidas mediante el uso de la técnica FBDD.

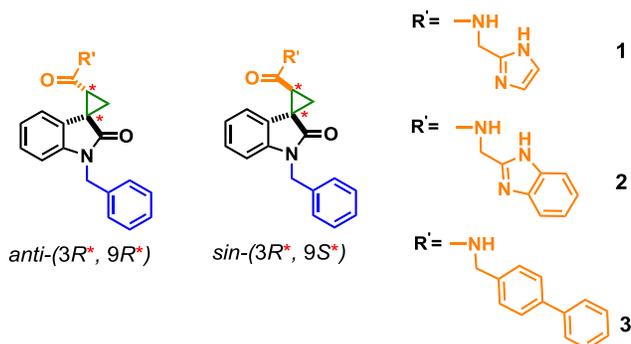


Figura 1.

Los resultados obtenidos predicen que las estructuras **1-3** seleccionadas interactúan dentro del sitio catalítico de la enzima, con una afinidad de unión (ΔG , Kcal / mol) de -7.78, -8.13 y -9.50, respectivamente. En particular, el complejo BACE1-**3** mostró un mejor valor energético ($\Delta G = -9.50$) resultante de la estabilización promovida por la presencia de dos puentes de hidrógeno de **3** con Asp 32 y Tyr 71. Además, el análisis de la conformación óptima de los ligandos **1-3** en complejo con BACE1 reveló la presencia de importantes interacciones hidrofóbicas de los residuos circundantes del sitio catalítico con los anillos aromáticos presentes en los ligandos **1-3**, comparable o incluso superior a la del inhibidor AZD3293-Lanabecestat @ ($\Delta G = -8.60$) que logró llegar a estudios clínicos fase 3⁵.

Conclusiones

El empleo de la técnica FBDD acompañada de estudios de docking molecular demostraron que las estructuras de espirooxindol **1-3** presentan afinidad frente a la enzima BACE1.

Referencias

- Masters, C. L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A., & Cummings, J. L. (2015). Alzheimer's disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 1–18.
- Björklund, G. (2019). Molecular Targets in Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, 56, 7032–7044.
- González, J. F., Alcántara, A. R., Doadrio, A. L., & Sánchez-Montero, J. M. (2019). Developments with multi-target drugs for Alzheimer's disease: an overview of the current discovery approaches. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 14(9), 879–891.
- Murray, C. W., & Rees, D. C. (2009). The rise of fragment-based drug discovery. *Nature Chemistry*, 1(3), 187–192.
- Hassan, M., Shahzadi, S., Seo, S. Y., Alashwal, H., Zaki, N., & Moustafa, A. A. (2018). Molecular docking and dynamic simulation of AZD3293 and solanezumab effects against BACE1 to treat alzheimer's disease. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 1, 1–11