

Estudos por ancoramento molecular de potenciais novos anticolinesterásicos contra a doença de Alzheimer

Ana Paula Guimarães^{a,*} (PQ), Tanos C. C. França^b (PQ) e Ricardo Bicca de Alencastro^a (PQ)

*ana.paula.guimaraesime@gmail.com

^aUniversidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-909, Rio de Janeiro, Brasil; ^bInstituto Militar de Engenharia, SE/5, 22290-270, Rio de Janeiro, Brasil.

Palavras Chave: Anticolinesterásicos, ancoramento, doença de Alzheimer.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é associada à perda seletiva de neurônios colinérgicos no cérebro e a níveis reduzidos do neurotransmissor acetilcolina (ACh), provocando senilidade precoce. DA não tem cura e afeta 24% da população mundial acima de 85 anos, sendo um grave problema de saúde pública com impactos humanos e econômicos devastadores. Atualmente a maior parte das opções terapêuticas contra DA envolvem a restauração dos níveis de ACh no cérebro através de inibidores da acetilcolinesterase (AChEs)^{1,2}. Todavia, a butirilcolinesterase (BChE) também está sendo vista como um alvo potencial devido a seu papel na modulação dos níveis de ACh nos neurônios colinérgicos. No presente trabalho, as interações de 05 derivados de benzimidazol com AChE e BChE humanas (*HssAChE* e *HssBChE*) foram estudadas por ancoramento molecular com o objetivo de avaliar seu potencial como protótipos para o planejamento de fármacos contra DA. Os fármacos donepezil e rivastigmina foram utilizados como referência nesse estudo.

Resultados e Discussão

As estruturas dos compostos estudados são apresentadas na Figura 1 e a correlação entre as energias de ancoramento obtidas e os resultados experimentais desses compostos reportados na literatura¹ frente a *HssAChE* (PDB³ ID 4EY7) e *HssBChE* (PDB³ ID 4BDS) são apresentadas na Figura 2.

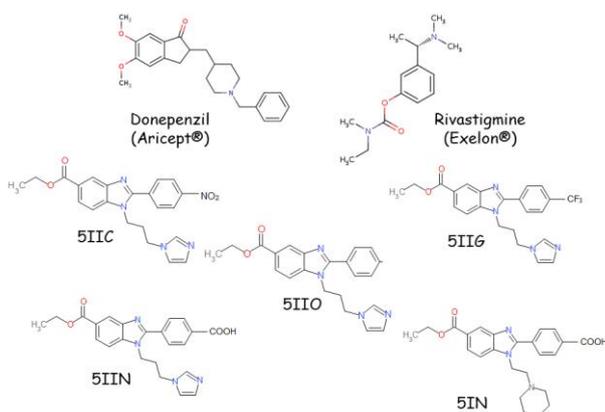


Figura 1. Moléculas estudadas.

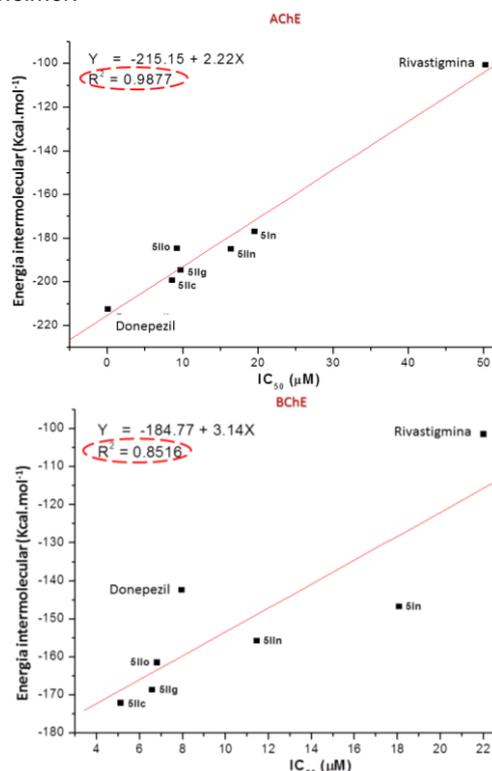


Figura 2. Correlações entre resultados teóricos e experimentais.

Os valores de R^2 observados na Figura 2 sugerem uma boa correlação teórico-experimental. Nossos resultados também sugerem que a rivastigmina seria mais promissora com *HssBChE* enquanto o donepezil o seria com *HssAChE*. Os derivados se mostraram eficientes com ambas as enzimas e o inibidor 5IIC seria o mais promissor. Foi também observado que os resíduos de interação com os inibidores em ambas as enzimas não são equivalentes.

Conclusões

A boa correlação teórico-experimental valida a metodologia de ancoramento utilizada. Estudos por dinâmica molecular estão em andamento para corroborar os resultados de ancoramento.

Agradecimentos

FAPERJ, CAPES/PRODEFESA, CNPq, IME.

¹Yoon, Y. K. *et al.*, *Bioorganic Chemistry*, v. 49, p. 33-39, 2013.

²Daultzai, M. A. *Journal Alzheimer's Disease*, v. 20, p. 355-367, 2010.

³Berman, H.M. *et al.*, *Nucleic. Acids. Res.* 28 (2000) 235-242.