

Estudo da interação AchEI-inibidor através do campo de força.

Erica Cristina Moreno Nascimento*(IC)¹, João Batista Lopes Martins (PQ)¹, Maria Lucília dos Santos (PQ)¹, Luiz Antônio Soares Romeiro (PQ)²

*ericacristina@yahoo.com

1-Universidade de Brasília, Instituto de Química, Laboratório de Química Computacional, Caixa Postal 4478, CEP 70904-970, Brasília-DF Brasil. 2-Universidade Católica de Brasília, QS 07 Lote 01 EPTC Águas Claras, CEP 72022-900, Brasília-DF

Palavras-chaves: Acetilcolinesterase, inibidores, modelagem

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) consiste em um distúrbio degenerativo caracterizado pela presença de placas senis, acúmulos esféricos da proteína B-amiloide. Não se sabe ao certo o que causa a DA, porém, é observado que uma supressão da quantidade de Acetilcolina (Ach), neurotransmissor responsável pela ativação dos estímulos nervosos nos axônios neurônias, provoque a perda massiva da capacidade de ação do Sistema Nervoso Central Somático (SNCS). Não há cura para a DA, e algumas estratégias são traçadas para conter o avanço da doença. Uma destas estratégias é o uso de substâncias inibidoras da ação da enzima Acetilcolinesterase (AchEI), substância que hidrolisa o neuroreceptor responsável pelas ações colinérgicas, Acetilcolina (Ach) em acetil e colina¹.

A Tacrina [Cognex[®]] (THA) foi o primeiro fármaco aprovado para o tratamento da DA. Outros fármacos respondem de forma satisfatória à condição de inibidor da AchEI, entre eles estão o Donepezil [Aricept[®]] (E2020), a Galantamina [Reminyl[®]] (GALA)². O objetivo desse trabalho é determinar através dos estudos de Mecânica Molecular as estruturas da interação entre a AchEI e seus potenciais inibidores, e suas interações.

Resultados e Discussão

Foram otimizadas as estruturas com o programa HyperChem[®] 5.1, com campo de força AMBER. Na Figura 1, está desenhada a interação entre a AchEI-THA, na Figura 2, a interação entre a AchEI-GNT e na Figura 3, a interação entre a AchEI-E2020, foram calculadas as distâncias entre os centros de carga das drogas (N⁺) e os centros de carga dos resíduos do seguimento Ser200-Glu327-His440 com o programa MOLDEN[®].

Tabela 1. Distâncias das interações dos centros de carga

	N ⁺ - O ⁻ _{Ser} (Å)	N ⁺ - O ⁻ _{Glu} (Å)	N ⁺ - O ⁻ _{His} (Å)
THA	7,18	8,05	3,21

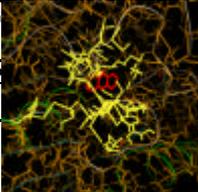
G		10,08	7,66
E2		8,82	6,01

Figura 1. Interação AchEI-THA.

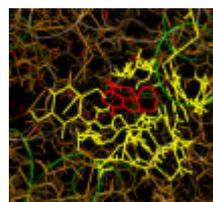


Figura 2. Interação AchEI-GNT.

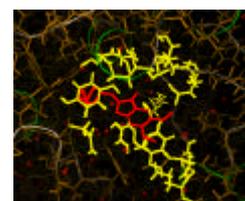


Figura 3. Interação AchEI-E2020.

Conclusões

A interação entre os inibidores e a AchEI é efetiva na linha residual, principalmente na His440 que é o centro doador de par de elétrons para hidrolizar a Ach, e comportando-se da mesma forma como as drogas, mais efetivamente para THA. Estudos futuros nos permitirão prever outros parâmetros a fim de indicarmos novas drogas no tratamento da DA.

Agradecimentos

CNPq, Funpe/UnB, FINATEC.

¹Patrick, G. L. An Introduction to Medicinal Chemistry. OXFORD, 3th ed, 2005, 108, 3335.

² Mizutani, M. Y., Itai, A. J. Med. Chem. 2004, 47, 4818-4828.