Planejamento Racional de Novos Inibidores da Acetilcolinesterase

Irwin Rose Alencar de Menezes (PQ)[1,2]* (irwinalencar@yahoo.com.br), Viviane Martins R. dos Santos (PQ)[1], João Batista Neves da Costa (PQ)[3], Claudio Luis Donnici (PQ)[1]

1- NEQUIM – Núcleo de Estudos em Química Medicinal, Universidade Federal de Minas Gerais, Av Antonio Carlos 6627, Pampulha, Belo Horizonte – MG.
2- Centro Universitário UNA, Rua José Cláudio Resende N.80, Buritis, Belo Horizonte – MG.
3- UFRRJ – ICEX-DEQUIM, Antiga Rio -São Paulo, Seropédica, RJ.
Palavras Chave: *Volsurf, Inibidores da Acetilcolinesterase, Planejamento de Fármacos.*

Introdução

A acetilcolina (ACh) é uma serina hidrolase e um dos neurotransmissores excitatórios mais estuda dos e essenciais nos sistemas nervosos central e periférico para desempenho de funções como as cognitivas, processamento de informações sensori ais e outras. A ação da ACh envolve o controle do mecanismo colinérgico, catalisando a hidrólise do substrato ACh em ácido acético e colina.[1] Por isto, a AChE tem sido alvo de estudo para o tratamento da doença de Alzheimer pela restauração da função colinérgica pela elevação do nível de acetilcolina. Dentre os compostos que têm atuação específica com a AChE destacam-se os pesticidas aza- e tio-fosforados (**PX**,Fig. 1)[2].

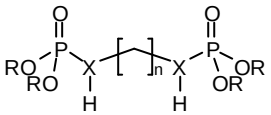


Fig. 1– Estrutura geral dos derivados PX estudados

No presente trabalho descreve-se o estudo da relação entre os parâmetros farmacocinéticos de alguns derivados tipo **PX** e a atividade biológica frente à AChE do microorganismo da *Artemia salina*.

Resultados e Discussão

As estruturas de raios-X dos 22 derivados estuda dos tioureídos (**PX,** Fig. 1) foram modelados usando programa Concord® presente no Sybyl v.6.5. Foram calculadas cargas tipo Gasteiger-Huckel e as estruturas foram minimizadas usando o campo de força Tripos®. Para os cálculos das propriedades farmacocinéticas foi usado o programa Volsurf®, usando-se as sondas H_20, DRY, O(carbonílico), N1(amida) e BOTH. O modelo obtido com duas variáveis latentes (n = 22, r^2 = 0,67, Q^2_{LOO} = 0,55, Q^2_{LTO} = 0,53 SDEC = 0,25 e SDEP = 0,29) mostra que as interações hidrofóbicas possui excelente correlação com a atividade biológica. O gráfico dos coeficientes de PLS (Fig.2) demonstra que a contribuição das interações hidrofóbicas, o peso molecular, LogP e a polorizabilidade apresentam correlações positivas com a atividade. Esta mesma observação foi relatada por Gutschow e col.[3] na síntese de derivados 1,3-oxazin-4-onas onde a in

trodução do anel tetra-hidropiridina favoreceu a atividade biológica. Em estudos de dinâmica molecular McCammon e col.[4], usando a AChE de ratos, observou a interação entre o ligante syn-TZ2 PA6 e os AA Trp 86, Tyr 133, Tyr 337 e Phe 338.

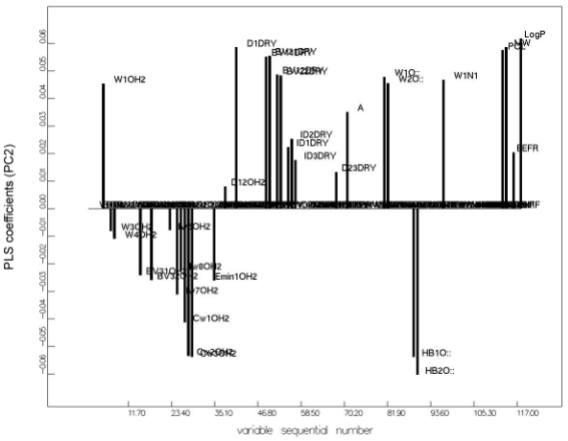
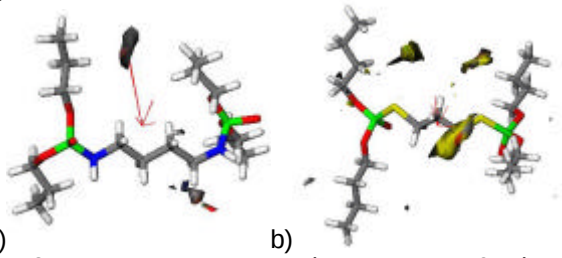


Fig. 2. – Gráfico de PLS Coeficientes.



a) b)

Fig. 3 – Mapas para sonda DRY a 1,0Kcla. A) composto mais ativo e b) Composto menos ativo.

Conclusões

O modelo obtido evidencia a influência do efeito lipofílico na atividade estudada e colabora na previ são racional de novos derivados mais potentes.

Agradecimentos

CNPq, FAPEMIG, Molecular Discovery®

[1] Viegas C Jr, Bolzani Vda S, Barreiro EJ, Fraga CA. *Mini Rev Med Chem*. **2005**, 10, 915-26; Dickerson TJ, Beuscher AE 4th, Rogers CJ, Hixon MS, Yamamoto N, Xu Y, Olson AJ, Janda KD. *Biochemistry*. **2005,** 44, 4845-53; Bruneau E, Sutter D, Hume RI, Akaaboune M. *J Neurosci*. **2005** 25, 9949-59.
[2] Costa, J.B.C. e col.;Quím Nova, **2006**, no prelo.

[3]Gutschow M. e col. *J Med Chem*. **2005**, *48*, :8270.
[4]McCammon JA e col.. *J Med Chem*. **2005**; *48*,:8155.