

Estudo de estrutura eletrônica das AchEI aplicadas na Doença de Alzheimer (DA).

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 Chave: AchEI, PCA, DFT, ab initio.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio degenerativo caracterizado pela presença de acúmulos esféricos da proteína β -amilóide nos neurônios e caracterizado clinicamente pela supressão na quantidade do neurotransmissor Acetilcolina (Ach) nas regiões sinápticas. Estratégias são traçadas para conter o avanço da doença, no qual o uso de substâncias inibidoras da ação da enzima Acetilcolinesterase (AchE) é uma delas. A AchE hidrolisa a acetilcolina, neuroreceptor responsável pelas ações colinérgicas, em acetil e colina¹. As drogas: Tacrina (THA), Donepezil (E2020), Galantamina (GALA)², Fisostigmina (FISO) e o dímero da Tacrina (DTHA) são fármacos que respondem de forma satisfatória à condição de inibidor da AchE (AchEI). Este trabalho tem como objetivo estudar a estrutura eletrônica das AchEIs aplicadas na DA com cálculos semi-empíricos, ab initio, DFT e método de análise multivariada PCA³ para traçar os componentes principais nos dados obtidos.

Resultados e Discussão

Foram realizados cálculos para otimização de geometria e obtenção de parâmetros eletrônicos das estruturas das AchEIs nos níveis semi-empíricos AM1 e PM3, ab initio RHF e DFT nas bases 6-31G* e 6-31+G(d,p).

As propriedades utilizadas para a análise das componentes principais foram: energias do HOMO, LUMO e GAP, carga do N, distância entre dois átomos mais longínquos e o dipolo total. Analisando as Figuras 1 e 2, observa-se uma significativa proximidade entre as drogas THA, E2020 e FISO na PC1.

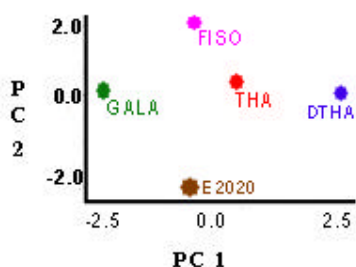


Figura 1. PC1 x PC2 – semi-empírico AM1.

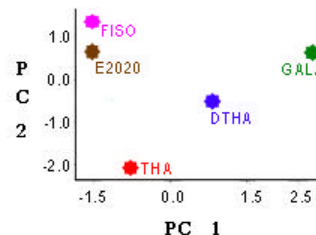


Figura 2. PC1 x PC2 – DFT-B3LYP_6-31+G(d,p)

A dispersão observada nas PCs pode ser devida ao reduzido campo amostral, portanto novos elementos estão sendo introduzidos na análise das componentes principais, objetivando obter parâmetros para relacionar as drogas testadas.

O mapa de potencial eletrostático mostrado na Figura 3, sugere regiões potencialmente doadoras de prótons (ácidos de Brønsted-Lowry). Estes hidrogênios indicados na cor branca estão próximos à região do HOMO da molécula. Nesta região existem variações de até 30° nos ângulos diedrais dos carbonos de rotação livre.

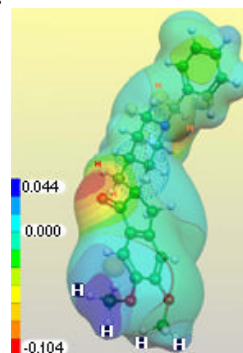


Figura 3. MEP/HOMO_E2020

Conclusões

Potenciais eletrostáticos e análise PCA mostraram correlação entre as AchEIs estudadas.

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.

³ Ferreira, M. M. C.; Antunes, A. M.; Melgo, M. S.; Volpe, P. L. O.; *Quim.Nova* **1999**, 22, 35.