

Síntese, Avaliação Biológica e Estudos de Modelagem Molecular de Novos Inibidores da Enzima AChE

Deise M. Borchhardt (PG)^{1,2*}, Lívia Salum (PG)¹, Adriano D. Andricopulo (PQ)¹
 Adriana Carpes (PG)², Maria R. Schetinger (PQ)³, Nilo Zanatta (PQ)²
 Helio G. Bonacorso (PQ)², Marcos A.P. Martins (PQ)²
 (ziza_mb@yahoo.com.br)

¹Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Centro de Biotecnologia Molecular Estrutural – CBME, Instituto de Física de São Carlos – USP; ²Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE), Departamento de Química – UFSM; ³ Departamento de Bioquímica – UFSM

Palavras Chave: Inibidores enzimáticos, fosfatos, carbamatos

Introdução

A enzima acetilcolinesterase (AChE) é responsável pela regulação dos impulsos colinérgicos, sendo, portanto, um importante alvo terapêutico.¹ Inibidores reversíveis (e.g., Rvastigmina, da Novartis) dessa enzima têm sido usados para o tratamento de desordens cognitivas como a doença de Alzheimer.² Os inibidores da AChE também são empregados para combater desordens neuromusculares, como o glaucoma (e.g., Ecotiopato, da Wyeth-Ayerst).³ Os grupos fosfato e carbamato são farmacóforos distintos de reconhecida importância em diversos inibidores da AChE. O presente trabalho tem como objetivo o planejamento de um esqueleto estrutural único, contendo os dois grupos farmacofóricos. Os compostos foram sintetizados, avaliados biologicamente e submetidos a estudos de modelagem molecular para elucidar seu modo de interação frente a AChE.

Resultados e Discussão

A síntese destes compostos partiu de amino álcoois que através de reação com oxicloreto de fósforo em meio básico, forneceu os produtos desejados (Figura 1). Os amino álcoois empregados possuem o grupo carbamato, sendo que desta maneira, os produtos obtidos possuem os dois farmacóforos planejados para a enzima alvo. Os compostos sintetizados **3a-i** da Figura 1, foram avaliados através do método de Ellman utilizando enzima purificada e mostraram inibição significativa da AChE a partir da concentração de 10 µM.

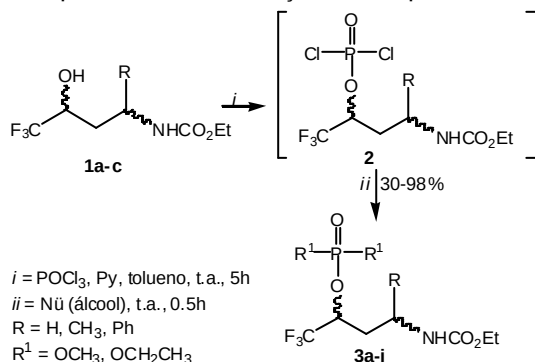


Figura 1. Rota sintética utilizada na obtenção dos 3-fosfato-4,4,4-trifluor-but-1-il-carbamato de etila **3a-i**

Com o programa FlexX, foi realizado um estudo de modelagem molecular empregando os inibidores sintetizados e a estrutura cristalográfica da AChE de código PDB (*Protein Data Bank*) 1VXR. Os resultados dos estudos das interações intermoleculares responsáveis pelo processo de reconhecimento molecular indicam a aproximação do grupo fosfato dos inibidores em relação ao resíduo Ser200 do sítio ativo da AChE. A Figura 2 mostra de forma ilustrativa as interações para o inibidor mais potente da série (**3b**). Por outro lado, pode ser observada a interação do grupo carbamato com o oxigênio do resíduo Phe330 através de uma ligação de hidrogênio. Interações hidrofóbicas com alguns resíduos do sítio periférico, principalmente Trp279 e Phe290, são responsáveis pela estabilização do complexo enzima-inibidor.

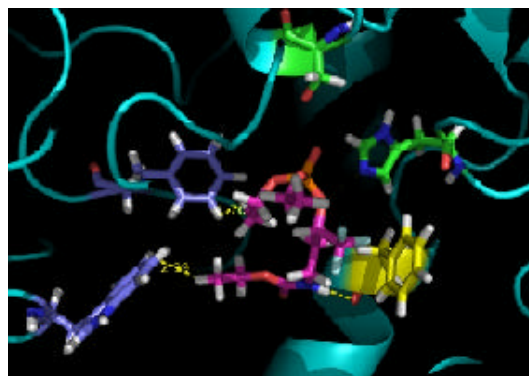


Figura 2. Principais interações entre a enzima AChE e o inibidor **3b**.

Conclusões

O método de síntese é inédito e mostrou ser eficiente. Os resultados de modelagem molecular indicam importantes características intermoleculares para a série estudada, como a preferência do grupo fosfato pelo sítio de ligação Ser200.

Agradecimentos

FAPESP, CNPq

¹ Russell, R.W. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1982**, 22, 435.

² Siddiqui, M.F.; Levey, A.I. *Drugs of the future* **1999**, 24, 417.

³ Rotundo, R.L.; Rossi, S.G.; Kimbell, L.M.; Ruiz, C.; Marrero E. *Chem. Biol. interact.* **2005**, 157, 15.