

ANÁLISE DE CANDIDATOS A INIBIDORES DA AChE.

Alexandre A. A. de Paula¹(PG)*; Ricardo Gargano¹(PQ); João B. L. Martins²(PQ); Maria L. Santos²(PQ); Luiz A. S. Romeiro³(PQ).

¹Instituto de Física - IF, Universidade de Brasília, CP 04455, Brasília, DF, CEP 70.719-970, Brasil.

²Laboratório de Isolamento e Transformação de Moléculas Orgânicas – LITMO, Instituto de Química – IQ, Universidade de Brasília – UnB, CP 4478, Brasília, DF, CEP 70.904-970, Brasil.

³Laboratório de Desenvolvimento de Estratégias Terapêuticas ao Idoso – LADETER, Universidade Católica de Brasília – UCB, Brasília, DF, Brasil.

anevesfisica@yahoo.com.br

Palavras Chave: AChE, inibidores e PCA.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa e é a principal causa de demência em idosos com idade acima de sessenta anos (forma esporádica) e até mesmo em pessoas mais jovens, por volta de quarenta anos (forma precoce). Foi verificado que a concentração do neurotransmissor acetilcolina (ACh) é baixa, comparada com indivíduos normais, nos portadores de DA¹. Esta observação sugere que uma possível forma de tratamento, para esta patologia, possa ser realizada através da reposição da concentração da ACh no cérebro do portador de DA. Esta reposição é feita por meio da inibição reversível da enzima acetilcolinesterase (AChE), responsável pela hidrólise da ACh à colina. Os primeiros resultados teóricos, via cálculos de estrutura eletrônica, de candidatos a inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChEI), planejados a partir dos lipídeos fenólicos não isoprenóides do cajueiro (*Anacardium occidentale*), são apresentados neste trabalho.

Resultados e Discussão

Foram otimizadas as geometrias, via métodos PM3 e AM1 e pacote computacional CAChe², das séries obtidas variando o padrão de proteção da hidroxila fenólica do cardanol (radical “R” na Figura 1) com grupos metila (a), acetila (b) e N,N-dimetilcarbonila (c), bem como as variações contendo aminas secundárias como substituintes no carbono benzílico da cadeia lateral (radical “W” na Figura 1) N,N-dimetilamina (1), N,N-dietilamina (2), piperidina (3), pirrolidina (4) e N-benzilamina (5). O grupo aromático presente nesta última variação poderá desempenhar importante papel no reconhecimento molecular pelo resíduo Trp84 ou Phe330 da enzima. Em seguida, foram determinadas as propriedades eletrônicas, via pacote computacional Gaussian98³, energias do HOMO-1, HOMO, LUMO, LUMO+1, (LUMO+1 – HOMO-1) e GAP destas séries usando o nível de cálculo Hartree-Fock-Restrito e as bases 6-31G, 6-31G(d), 6-31+G(d) e 6-311G(d,p). Os resultados obtidos para todas estas propriedades eletrônicas, para a base mais estendida 6-311G(d,p), foram comparados com os cálculos realizados com o

padrão rivastigmina, um inibidor potencialmente ativo. Através desta comparação foi possível identificar que grupos substituintes são candidatos importantes para tornar o cardanol um inibidor potencialmente ativo. De acordo com as análises binária e de componentes principais (PCA⁴), realizadas para todas as propriedades eletrônicas calculadas (Figura 2), as estruturas 6 (CA_b_1), 8 (CA_b_3), 11 (CA_c_1) e 13 (CA_c_3) são as que mais se aproximam com a 16 (rivastigmina), o que nos indica uma possível atividade destas estruturas.

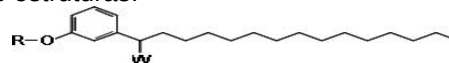


Figura 1. Representação esquemática dos possíveis candidatos a inibidores da enzima AChE (CA R W).

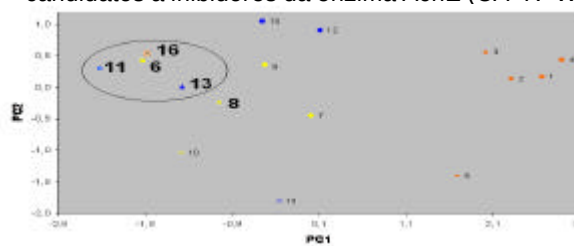


Figura 2. Análise das PCs. As porcentagens das variações das PCs foi de 78,34% para a PC1 e 16,23% para a PC2. As PCs foram constituídas pelas propriedades HOMO-1, LUMO+1, GAP e HOMO – HOMO-1 que foram as mais relevantes para o problema.

Conclusões

Análise PCA mostrou uma aproximação entre as AChEIs estudadas, indicando as estruturas 6, 8, 11 e 13 como as que mais se aproximam com a rivastigmina.

Agradecimentos

IF/UnB; IQ/UnB, Finatec, CNPq, CAPES.

¹ Francis, P. T.; Palmer, A. M.; Snape, M.; Wilcock, G. K.; The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* **1999**, v. 66, pp 137-147.

² CAChe 5.0, Fujitsu Limited, Chiba City, Chiba 2616588, Japan.

³ Frisch, M. J.; et al; J. A. Gaussian98, Revision A.9; Technical Report; Gaussian: Pittsburgh, PA, **1998**.

⁴ Chatfield C.; Collins J.; "Introduction to Multivariate Analysis" (Cambridge University press, Cambridge (**1980**)).