

Modelagem Molecular dos Alcalóides Ibogaína, Coronaridina e 18-Metoxicoronaridina como Potenciais Inibidores da Acetilcolinesterase

Isabella A. Guedes ^{*1,2} (IC) (isabella_aguedes@yahoo.com.br), Monique A. Brito ² (PG), Ana Carolina R. Sodero ² (PG), Ricardo B. de Alencastro ² (PQ), Magaly G. Albuquerque ² (PQ), Ângelo da C. Pinto ³ (PQ), Jenilce R. Martins ¹ (PQ)

1) Universidade Iguazu – Campus V

2) LabMMol, Instituto de Química, UFRJ

3) Lab621, Departamento de

Química Orgânica, Instituto de Química, UFRJ

Palavras-Chave: Acetilcolinesterase, Ibogaína, Coronaridina, 18-Metóxi-coronaridina, Doença de Alzheimer

Introdução

A acetilcolinesterase (AChE) é um dos principais alvos para o tratamento da Doença de Alzheimer (DA). Os inibidores da AChE (AChEIs, *Acetylcholinesterase Inhibitors*) aumentam a concentração da acetilcolina (ACh), um neurotransmissor presente na fenda sináptica, melhorando sua função. A AChE possui dois sítios principais de ligação: um sítio catalítico (Ser200, Glu327 e His440) e um sítio aniônico (Trp84) [1].

Este trabalho tem como objetivo propor um modelo de interação entre a AChE e três alcalóides indólicos ibogaínicos (Figura 1), i.e. ibogaína (IBO, **1**), coronaridina (COR, **2**) e 18-metóxi-coronaridina (18-MCOR, **3**), como potenciais inibidores dessa enzima no tratamento da DA. Os alcalóides IBO e COR podem ser encontrados em plantas do gênero *Tabernaemontana*, enquanto que 18-MCOR é um alcalóide sintético derivado da COR.

Resultados e Discussão

Utilizou-se a metodologia de *Docking* manual para ancorar os três alcalóides na estrutura tridimensional (3D) da AChE, tendo como ligante de referência a acetilcolina (ACh). A estrutura 3D da AChE em complexo com a ACh, obtida por cristalografia de raios-X, foi retirada do *Protein Data Bank* (PDB) sob o código 2ACE [2]. Todos os cálculos foram realizados no programa Hyperchem 7.0 (Hypercube, Inc.).

Cada um dos alcalóides foi sobreposto à estrutura da ACh dentro do sítio ativo da enzima, de acordo com dois modos de alinhamento distintos, denominados de Alinhamentos 1 e 2, para gerar os complexos ligante-enzima. Os dois alinhamentos utilizados visam explorar diferentes formas de ocupação do espaço no sítio de ligação da enzima e, conseqüentemente, diferentes formas de interação com os resíduos de aminoácidos dos sítios catalítico e aniônico da AChE.

A estrutura otimizada do composto de referência também foi sobreposta à sua própria estrutura de raios-X, conforme os dois alinhamentos descritos, onde o Alinhamento 1 corresponde ao modo de ligação original deste composto com a AChE na estrutura de raios-X do complexo ACh-AChE.

Analisamos os valores dos desvios da raiz dos mínimos quadrados (RMS) da sobreposição das estruturas dos alcalóides com a estrutura de

30ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

referência após o processo de otimização de geometria dos complexos obtidos com os dois alinhamentos testados.

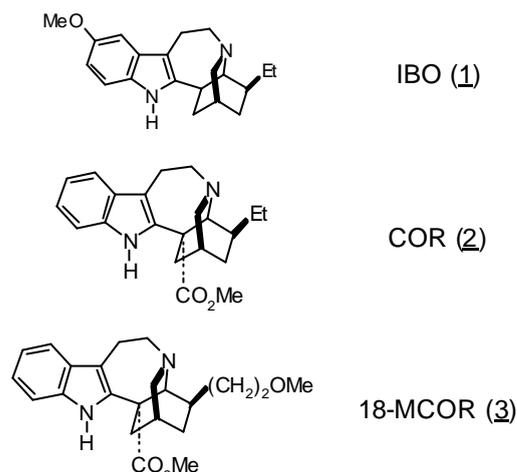


Figura 1. Estrutura dos alcalóides indólicos ibogaínicos: (1) ibogaína, (2) coronaridina e (3) 18-metóxi-coronaridina.

Os valores de RMS foram bons, variando de 0,579 Å a 0,661 Å. Os resultados de RMS para a ibogaína (**1**) foram os melhores, visto que apenas dois átomos foram usados na sobreposição, enquanto que para os demais alcalóides foram usados cinco átomos. Nos complexos otimizados, observamos ainda interações tais como ligação hidrogênio, hidrofóbica e de van der Waals que podem justificar a possível interação destes alcalóides com a AChE.

Conclusões

Este trabalho visa propor um modelo molecular de interação dos alcalóides IBO, COR e 18-MCOR com a AChE, na tentativa de entender melhor como essa classe de compostos interage com esta enzima relevante na terapia medicamentosa da doença de Alzheimer. Os resultados preliminares de *docking* indicam possíveis interações que estes alcalóides podem fazer no sítio ativo da enzima.

Agradecimentos

UNIG / FAPERJ / FUJB-UFRJ / CAPES / CNPq

¹ Rachinsky, T. L.; Camp, S.; Li, Y.; Ekstrom, J.; Newton, M.; Taylor, P. *Neuron* **1990**, *5*: 317-327.

² Sussman, J. L.; Harel, M.; Frolow, F.; Oefner, C.; Goldman, A.; Toker, L.; Silman, I. *Science* **1991**, *253*: 872-879.