

Docking Molecular do Alcalóide Geissospermina na Acetilcolinesterase Humana: Tratamento Sintomático da Doença de Alzheimer

Jocley Queiroz Araújo ^{1*} (PG), Josélia Alencar Lima ² (PQ), Angelo C. Pinto ² (PQ), Ricardo Bicca de Alencastro ¹ (PQ) & Magaly Girão Albuquerque ¹ (PQ) * jocley@iq.ufrj.br

1) Laboratório de Modelagem Molecular (LabMMol) - Departamento de Química Orgânica - IQ - CCMN - UFRJ

2) Laboratório de Produtos Naturais - Departamento de Química Orgânica - IQ - CCMN - UFRJ

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer, Geissospermina, Acetilcolinesterase, Docking Molecular

Introdução

A doença de Alzheimer é uma desordem neurodegenerativa associada com a perda de neurônios colinérgicos no cérebro¹, acometendo mais de 20 milhões de pessoas por ano no mundo². Atualmente, apesar de não existir cura para esta enfermidade, o tratamento dos sintomas é feito com inibidores de acetilcolinesterase (AChE)³ (e.g. tacrina, rivastigmina, galantamina e donepezil) e, mais recentemente, com antagonistas de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) (e.g. memantina).³

No âmbito de pesquisa focando a “hipótese colinérgica”, estudos farmacológicos comprovaram que a geissospermina (Figura 1), o alcalóide majoritário do extrato da casca do pau-pereira (*Geissospermum vellosii*), apresenta atividade anticolinesterásica⁴, porém, o modo de ligação deste alcalóide à AChE ainda é desconhecido.

Em razão disto, este trabalho descreve um estudo de encaixe ou ancoramento (*docking*) molecular manual da geissospermina no sítio ativo da AChE humana na tentativa de propor um modo de ligação (conformação e orientação) que justifique a atividade inibitória observada.

Resultados e Discussão

O trabalho foi realizado no programa Sybyl⁵ (versão 7.3), usando as estruturas de cristalografia de raios-X da AChE humana (PDB ID: 1B41)⁶, disponível no *Protein Data Bank* (PDB)⁷, e da geissospermina (CSD ID: GEIOSP10)⁸, disponível no *Cambridge Structural Database* (CSD)⁹.

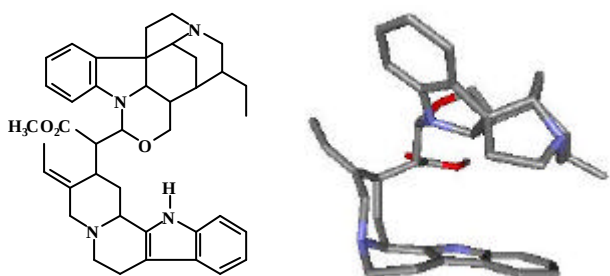


Figura 1. Estruturas do alcalóide geissospermina (a figura da direita corresponde à estrutura de cristalografia de raios-X retirada do banco de dados CSD, ref. 8).

Os complexos geissospermina-AChE foram submetidos à otimização de geometria, usando o campo de força Tripos¹⁰ do programa Sybyl. Selecionamos como melhor modelo do modo de 31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

ligação, o complexo que apresenta diversas interações no sítio ativo da enzima, onde podemos destacar, por exemplo, interações π - π *stacking* (entre um dos anéis indólicos da geissospermina e o resíduo Trp86 da AChE), por ligação hidrogênio (com Tyr124) e hidrofóbicas (com Tyr337) (Figura 2). Nos demais modelos de complexos ligante-enzima, não foram observadas estas interações.

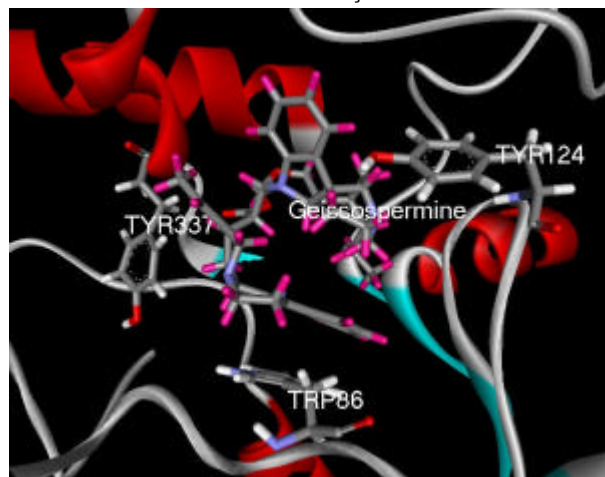


Figura 2. Modelo da geissospermina (átomos de hidrogênio em púrpura) ligada à AChE humana, destacando os resíduos Trp86, Tyr124 e Tyr337.

Conclusões

Os resultados indicam um modo de ligação preferencial entre a geissospermina e a AChE humana, onde grupamentos funcionais do ligante fazem interações com resíduos de aminoácidos específicos do sítio ativo da enzima.

Este estudo servirá como base para propor modificações estruturais na estrutura da geissospermina, tais como simplificação molecular e substituição isostérica, no planejamento de novos potentes inibidores da AChE humana para o tratamento da doença de Alzheimer.

Agradecimentos

CAPES – FAPERJ – CNPq

¹ Alcalá M.D.M. *et. al. Neuropharmacology* **2003**, 44, 749.

² Brookmeyer R. *et al. Alzheimer's and Dementia* **2007**, 3, 186.

³ (a) Farlow M.R.; Cummings J.L. *Am. J. Med.* **2007**, 120, 388. (b) <http://www.fda.gov/ola/2007/alzheimersdisease071707.html> (Jan/2008).

⁴ Lima J.A. *Tese de Doutorado em Química Orgânica*, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, **2005**.

⁵ SYBYL7.3, Tripos Inc., 1699 S. Hanley Rd., St. Louis, MO, USA.

⁶ Kryger G. et al. *Acta Crystallogr.* **2000**, D56, 1385.

⁷ Berman H.M. et al. *Nucleic Acids Research* **2000**, 28, 235.

⁸ Chiaroni A.; Riche C. *Acta Cryst.* **1979**, B35, 1820.

⁹ Allen, F.H. *Acta Cryst.* **2002**, B58, 380.

¹⁰ Clark, M.; Cramer, R.D.; Vanopdenbosch, N. *J. Comput. Chem* **1989**, 10, 982.