

Dimerização da tacrina como procedimento de ampliação da especificidade e do potencial de inibição da acetilcolinesterase

Roney Anderson Nascimento de Aquino¹ (PQ), Ângelo de Fátima² (PQ). roneyaquin@yahoo.com.br

¹ Coordenação de Química, Unidade Timóteo, Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Av. Amazonas, nº 1193, Vale Verde. CEP-35183-006, Timóteo-MG. ² Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Avenida Pres. Antônio Carlos 6627, Belo Horizonte, Minas Gerais.

Palavras Chave: Mal de Alzheimer, Tacrina, Dímeros de tacrina, Docagem computacional, Estratégia colinérgica.

Introdução

O mal de Alzheimer (DA) é uma doença de grande impacto ao portador e na sociedade. Muitas têm sido as estratégias de abordagem do problema dentre as quais uma das mais promissoras é a inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE). Um dos fármacos utilizados no tratamento da DA é a tacrina, uma acridina que apresenta algumas limitações quanto ao seu uso. Neste contexto, esforços têm sido feitos no sentido de melhorar a sua aplicação. Assim é que a dimerização desta droga tem apontado um novo caminho para seu uso. No presente trabalho foram propostas estruturas originais de dímeros, tendo como elemento de orientação a exequibilidade de suas sínteses. Os mesmos aparecem na figura 1.

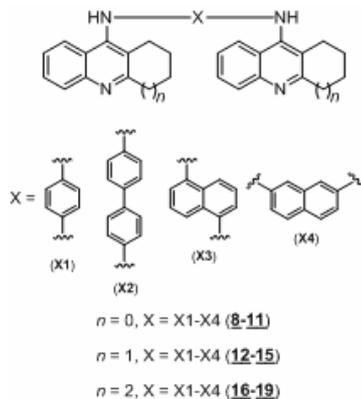


Figura 1: Dímeros de tacrina.

Tais compostos foram submetidos a procedimentos de docagem computacional flexível em relação ao ligante, utilizando o programa ArgusLab, tendo como receptor a estrutura de AChE 2CKM, conforme sistema de identificação do PDB (www.rcsb.org).

Resultados e Discussão

Para cada procedimento de docagem foram avaliados os aspectos de energia interacional e disposição molecular do ligante relativa aos aminoácidos constituintes da fenda catalítica bem suas interações específicas. A figura 2 dá um insight dos resultados visuais:

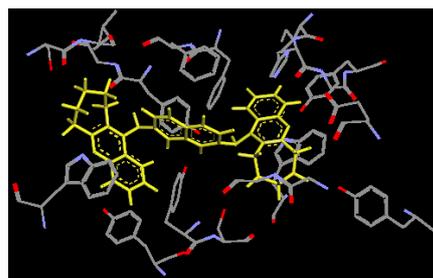


Figura 2: Composto 19 na fenda catalítica

Tabela 1: Resultados das energias interacionais

Composto	Energia/ (Kcal/mol)	Observações
8	-12,0301	
9	-11,8221	Fora da fenda
10	-16,4445	
12	-14,1641	
13	-15,5066	
14	-10,9377	Fora da fenda
15	-14,7674	
16	-15,6287	
17	-12,7427	Fora da fenda
18	-15,8748	
19	-16,7341	

Conclusões

Relativo às referências os compostos 10, 13, 15, 18 e 19 são potenciais inibidores da AChE. A fenda catalítica é definida por três regiões distintas, sendo que a dimensão da parte inferior demonstra grande influência no comportamento interacional apresentado pelas distintas mudanças nos links dos dímeros. O efeito potenciador da dimerização da tacrina parece estar associado à existência de um sítio secundário de interação na fenda catalítica da AChE. A estabilidade dos ligantes testados parecem estar vinculadas aos efeitos entrópicos e entálpicos associados à ligação na fenda catalítica. Interações cátion- π demonstram papel importante na afinidade do dímero.

Han, Y.F. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry 7 (1999) 2569-2575.