

Estudo de estrutura eletrônica no desenho de novos fármacos relacionados à doença de Alzheimer

Alessandra Sofia Kiametis¹ (PG), Ricardo Gargano¹ (PQ), Luiz Antonio Soares Romeiro (PQ)², João B. L. Martins*³ (PQ)

¹ Instituto de Física, Universidade de Brasília, CP 4478, Brasília, DF, 70904-970;

² Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 70904-970

³ Instituto de Química, Universidade de Brasília, CP 4478, Brasília, DF, 70904-970.

Palavras Chave: Inibidores da AChE, lipídeos fenólicos, B3LYP, PCA, PCM

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de demência entre a população com idade superior a 60 anos. Entre outros fatores, é associada a diminuição dos níveis do neurotransmissor acetilcolina (ACh) no processo sináptico. Promover a inibição reversível da enzima acetilcolinesterase (AChE) é uma estratégia utilizada para o tratamento da DA [1]. O presente trabalho visa propor candidatos a inibidores da AChE (AChEI) planejados a partir dos lipídeos fenólicos não isoprenóides da castanha de caju. Tais candidatos correspondem às estruturas moleculares que melhor se correlacionam, para um determinado conjunto de propriedades, com algum dos seguintes fármacos ativos: *donepezil*, *galantamina*, *tacrina*, *rivastigmina* e *dímero da tacrina*.

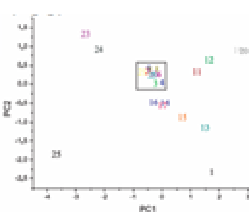
Por meio do pacote computacional Gaussian09, os cálculos de estrutura eletrônica foram realizados usando-se a teoria do funcional de densidade (DFT), com o funcional híbrido B3LYP e base 6-311+G(2d,p). As propriedades eletrônicas para as quais pretende-se correlacionar alguma das EM's (estruturas moleculares) com os fármacos são: orbitais de fronteira (Lumo-1, Lumo, Homo, Homo+1), gap, carga do nitrogênio N (o qual interage com o sítio aromático e é comum à todas às EM's) e mínimo de energia. Todos estes cálculos foram realizados utilizando-se como modelo de solvatação o PCM (modelo de polarização contínua). Propriedades estruturais e estatísticas como volume, polarizabilidade, energia de hidratação e logP também foram calculadas.

Resultados e Discussão

A análise de componentes principais [2] (PCA) é o tratamento adequado para um conjunto grande de dados multivariados. Neste estudo, os indivíduos correspondem às EM's e as variáveis correspondem às propriedades das EM's. As componentes principais (PC's) são escritas como a combinação linear das variáveis.

❖ Resultados para modelos sem solvatação:

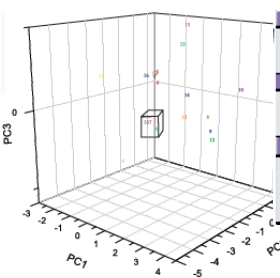
As tabelas abaixo mostram as duas PC's de maior variância e o peso das variáveis para estas PC's.



| Componentes Principais | Autovalores | % Variância Total |
|------------------------|-------------------------|-------------------|
| Componente 1 (PC1) | 2,163360 | 72,11200 |
| Componente 2 (PC2) | 0,740798 | 24,69327 |
| Componentes Principais | Autovalores Cumulativos | % Cumulativa |
| Componente 1 (PC1) | 2,163360 | 72,11200 |
| Componente 2 (PC2) | 2,904158 | 96,80527 |
| Variáveis | Componente 1 | Componente 2 |
| LogP | 0,596583 | -0,515930 |
| Polarizabilidade | 0,658036 | -0,124081 |
| Carga N | 0,459457 | 0,847597 |

❖ Resultados para modelos com solvatação:

As tabelas abaixo mostram as três PC's de maior variância e o peso das variáveis para estas PC's.



| Componentes Principais | Autovalores | % Variância Total | |
|------------------------|-------------------------|-------------------|--------------|
| Componente 1 (PC1) | 2,223724 | 55,59309 | |
| Componente 2 (PC2) | 1,305170 | 34,07924 | |
| Componente 3 (PC3) | 0,281601 | 7,84003 | |
| Componentes Principais | Autovalores Cumulativos | % Cumulativa | |
| Componente 1 (PC1) | 2,223724 | 55,59309 | |
| Componente 2 (PC2) | 3,528893 | 89,67233 | |
| Componente 3 (PC3) | 3,810494 | 96,71236 | |
| Variáveis | Componente 1 | Componente 2 | Componente 3 |
| LogP | 0,571853 | 0,337129 | 0,506388 |
| LUMO+1 | -0,643452 | 0,936084 | -0,630635 |
| GAP (hartree) | -0,501014 | 0,462118 | 0,582230 |
| Carga N | 0,089099 | 0,507839 | -0,582472 |

Conclusões

Para os modelos sem solvatação, observa-se a formação de um cluster englobando o indivíduo 2, que corresponde ao fármaco ativo *donepezil*, e as EM's 6,7,8,9,10,21 e 22. Já para os modelos com solvatação, considerando-se três PC's, observa-se que as EM's 5 e 7 se correlacionam com o fármaco ativo *rivastigmina*.

Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES e ao CNPq

¹ Francis, P. T.; Palmer, A.M.; Snape, M.; Alzheimer disease: a review of progress. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 199, v. 66, pp 137-147.

² C. Chatfield and A.J. Collins. Introduction to Multivariate Analysis. Chapman & Hall, Cambridge University press edition, 1980.