

Síntese, Raio-X e Modelagem Molecular de Homodímeros de Tacrina

Roney A. N. de Aquino (PG)*, Taniris C. Braga (IC), Ângelo de Fátima (PQ), Leonardo H. R. dos Santos (PG), Rosemeire B. Alves (PQ). *E-mail: roneyaquino@yahoo.com.br

Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica (GEQOB), Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

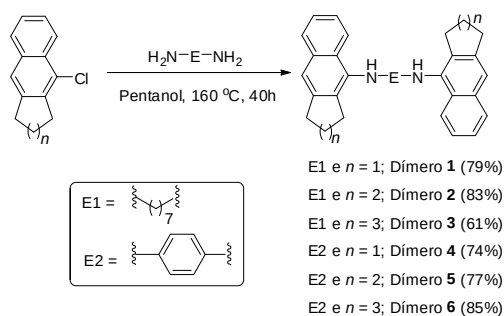
Palavras Chave: Dimerização, Docking Molecular, Doença de Alzheimer, Inibidores colinesterásicos, Tacrina.

Introdução

A tacrina foi o primeiro fármaco aprovado pelo FDA no contexto da abordagem paliativa colinérgica para a Doença de Alzheimer. Muitas pesquisas foram desenvolvidas no intuito de melhorar seu perfil farmacodinâmico e farmacocinético, tendo a estratégia de dimerização apresentado significativos resultados. De fato, os dímeros da tacrina apresentaram propriedades farmacológicas marcantes sobre vários alvos importantes no contexto da demência em questão¹. Neste trabalho nosso grupo realizou a síntese de um conjunto de homo-dímeros de tacrina e avaliou os característicos de conformação e ancoragem para os compostos testados relativamente às estruturas de TcAChE (2CKM), hAChE (3LII) e hBChE (1P0I)².

Resultados e Discussão

O Esquema 1 resume a metodologia de síntese, os dímeros obtidos e os rendimentos de reação.



Esquema 1. Dímeros da tacrina sintetizados.

Todos os produtos obtidos foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C e IV. O composto 5 foi caracterizado por raio-X (Figura 1) onde dímeros de TFA estão em ligação de hidrogênio de baixa barreira (2,4 Å). A ancoragem molecular (AutoDock³ (AD) e Vina³, Tabela 1) para os compostos 1 a 6 mostra coerência entre os resultados experimentais⁴ e os previstos. Com isso e partindo dos valores de $\Delta G_{binding}$ obtidos pode se avaliar como satisfatória a estratégia de homo-dimerização via espaçador cíclico/aromático. Nesse contexto, 6 apresenta significativo perfil inibitório de AChE segundo os dados obtidos. Além disso, todos os homo-dímeros apresentaram potencial inibitório. A Figura 2 ressalta 6 na fenda catalítica sobreposto ao raio-X do

complexo de 2 com TcAChE. Destacam-se resíduos, interações e distâncias importantes.

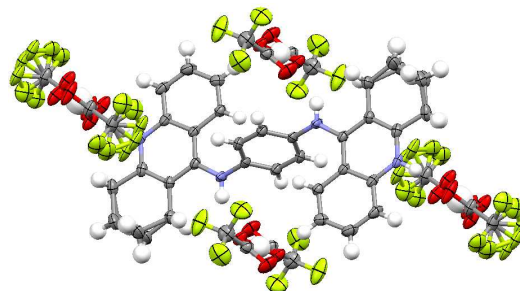
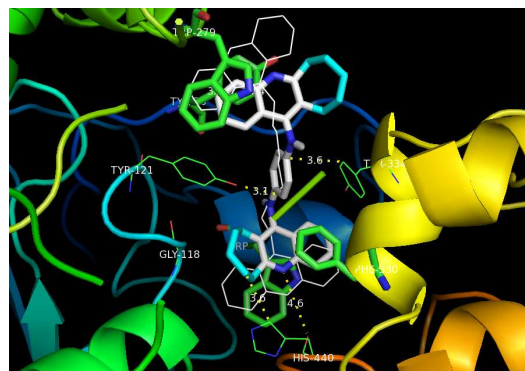


Figura 1. Estrutura ORTEP de 5 ao nível de 50%.

Tabela 1. Ancoragem dos compostos em kcal/mol.

Composto	2CKM	3LII	1P0I
1	-12,4	-11,1	-10,5
2	-12,7/-13,6 ^{AD}	-11,3	-10,8
3	-12,7	-11,2	-11,0
4	-13,3/-12,3 ^{AD}	-12,6	-11,9
5	-13,6/-13,1 ^{AD}	-11,0	-12,3
6	-14,0/-14,3 ^{AD}	-12,3	-12,9

Figura 2. Compostos 2 e 6 na fenda catalítica de AChE.



Na Fig. 2 observa-se que há sobreposição e estaqueamento π - π à 3,4 Å envolvendo W84, F330, W279, Y70 e Y334; esse último, associado à ligação de hidrogênio com aceitador π envolvendo Y121 (3,1 Å), justifica o melhor desempenho de 6 relativo à 2.

Conclusão

Os resultados sugerem significativo perfil AChEI para os compostos sintetizados.

¹Tumiatti, V. et al, *Curr. Med. Chem.* **2010**, 17, 1825-1838.

²Protein Data Bank: www.rcsb.org

³Trott, O.; Olson, A. J. J. *Comp. Chem.* **2010**, 31 (2), 455-461.

⁴Hu, M-K. et al, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2277-2282.