Relações de Estrutura Atividade e Análise Multivariada para Inibidores da Acetilcolinesterase.

*Mônica Abreu Silva¹ (PQ), Alessandra Sofia Kiametis¹ (PQ), Luiz A. S. Romeiro¹(PQ), Ricardo Gargano¹ (PQ).

abreumnc@gmail.com

¹ Universidade de Brasília. CP04455, Brasília, DF, CEP 70919-970, Brasil.

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é um mal neurodegenerativo progressivo, que compromete o sistema cognitivo causando demência. Estatisticamente é uma das demências que mais afeta idosos com idade superior a 65 anos. Bioquimicamente, resulta da redução nos níveis de acetilcolina (ACh) no processo sináptico cuja restauração pode ser feita por meio da inibição reversível da enzima acetilcolinesterase (AChE), recuperando a concentração central da ACh. Neste contexto, realizamos um estudo teórico baseado em Quantitative structure–activity relationship (QSAR) relacionando propriedades estruturais e eletrônicas e atividade biológica de compostos lipídeos fenólicos não-isoprenóides do líquido da castanha de caju (*Anacardium occidentale*), candidatos a inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChEI). Além disso foi realizado o estudo de interação ligante-proteína por meio do Docking Molecular para analisar os modos de interações desses candidatos com a AChE, por fim os resultados QSAR e Docking foram equiparados gerando o mapa preditivo desses descritores.

Resultados e Discussão

O estudo teórico foi realizado a partir de cálculos de otimização de geometrias dos candidatos AChEI à nível ab initio. Os cálculos foram realizados com nível de cálculo B3LYP, conjunto de bases 6-311+G(2d,p) via pacote computacional Gaussian09. Através da correlação entre os descritores eletrônicos dos candidatos com alto percentual de inibição e os demais candidatos com diferentes grupos substituintes, construímos uma análise baseada nas componentes principais (PCA) gerando clusters entre moléculas com atividades parecidas, apontando os descritores mais relevantes para o planejamento de fármacos com atividade melhorada. Também realizamos a análise de correlação entre os descritores, através do coeficiente de correlação de Pearson, determinando quais dos descritores apontados pela PCA teriam mais peso na correspondência estrutura-atividade.

Fig1: Superfície de densidade eletrônica dos orbitais HOMO e LUMO, para os deriva-dos benzilamínicos do cardanol.

Molécula	HOMO	HOMO-1	LUMO	LUMO+1
LDT159	-6.283705	-6.918552	-1.134452	-0.8822
LDT160	-6.282889	-6.916919	-1.142343	-0.904242
LDT161	-6.282617	-6.729976	-1.04411	-0.580152
LDT167	-6.282073	-6.735146	-1.056355	-0.607091
LDT169	-6.283977	-6.914742	-1.268605	-1.11105

Fig2: Disposição dos candidatos nas duas componentes principais e valores das propriedades HOMO-1(eV), HOMO(eV), LUMO(eV) e LUMO+1(eV) utilizadas na PCA (derivados benzilamínicos).

Conclusões

Descritores eletrônicos como energias do HOMO-1, HOMO, LUMO, LUMO+1 demonstraram-se importantes ao agrupar potentes AChEI. O PCA foi capaz de agrupar com eficiência ligantes com atividades biológicas comparáveis. O coeficiente de Pearson reescalou os descritores com maior relevância. Os resultados de Docking, orientação preferencial dos candidatos, elucidou os possíveis tipos de interações dos candidatos com a proteína e avaliou essas interações segundo as atividades biológicas de cada candidato.

Agradecimentos:

Referências

1. DVIR, H. et al. Acetylcholinesterase: from 3d structure to function. *Chemico-biological interactions*, Elsevier, v. 187, n. 1, p. 10–22, 2010.
2. BURKE, K. Perspective on density functional theory. *The Journal of chemical physics*, AIP Publishing, v. 136, n. 15, p. 150901, 2012.
3. LEMES, L. F. N. et al. Cardanol-derived ache inhibitors: Towards the development of dual binding derivatives for alzheimer's disease. *European journal of medicinal chemistry*, Elsevier, v. 108, p. 687–700, 2016.
4. VALASANI, K. R. et al. Structure based design, synthesis, pharmacophore modeling, virtual screening, and molecular docking studies for identification of novel cyclophilin d inhibitors. *Journal of chemical information and modeling*, ACS Publications, v. 54, n. 3, p.902–912, 2014.