

ESTUDO QUÍMICO QUÂNTICO E QUIMIOMÉTRICO DA RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE DA TACRINA E SEUS ANÁLOGOS COMO INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE

MACHADO, Ingrid Vieira, CAMARGO, Lilian Tatiane Ferreira de Melo
INSTITUTO FEDERAL DE GOIÁS – CÂMPUS ANÁPOLIS
LICENCIATURA EM QUÍMICA

INTRODUÇÃO

No que se trata de desenvolvimento de novos fármacos, além da química medicinal, há duas outras áreas diretamente relacionadas, sendo a química teórica, no qual a busca por novos compostos pode ser norteada através de cálculos quânticos (CHAHAD, 2009), e a quimiometria, que é um campo em que se utilizam ferramentas avançadas de estatística e matemática buscando o planejamento e a otimização das condições experimentais para a extração de informação química relevante de dados químicos multivariados (BARBOSA, et. al, 2007).

Independente da técnica adotada para o desenvolvimento de novos fármacos, sabe-se que pequenas modificações na estrutura de uma molécula podem modificar suas propriedades físico-químicas, podendo assim, revelar efeitos que estavam latentes ou mascarados no composto matriz de partida (CARVALHO, 2004). Sendo assim, o desenvolvimento da relação estrutura atividade (SAR) está mudando o perfil de investigação na busca por novos fármacos, em doenças que não têm cura e/ou cujo tratamento atual trás muitos efeitos colaterais indesejáveis, tais como: câncer, alzheimer dentre outras.

A doença de Alzheimer (DA), é um processo neurodegenerativo, caracterizada por uma perda progressiva das capacidades cognitivas. Embora a etiologia da doença de Alzheimer ainda não é bem compreendida, baixos níveis de acetilcolina é uma hipótese para desempenhar um papel significativo na patologia da doença. Apesar do enorme esforço de investigação, uma estratégia eficaz para a concepção de novos fármacos para o tratamento da doença de Alzheimer ainda não existe. Assim, cresce um considerável interesse em desenvolver fármacos que sejam eficazes no tratamento da doença como SAMADI (2011) e seus colaboradores que sintetizaram e avaliaram a tacrina e seus derivados para auxiliar no tratamento da Doença de Alzheimer

OBJETIVOS

Este trabalho buscar investigar quais são as propriedades das moléculas da tacrina, previamente sintetizada e testadas *in vitro* por Samadi e colaboradores, que estão relacionadas com a atividade contra Alzheimer, para isto fará o uso da Química Quântica e Quimiometria.

METODOLOGIA

Após realizado a análise conformacional (Hyperchem 8.0 método semi empírico, AM1), foram selecionadas as moléculas com conformação mais estável, e então foram otimizadas através do programa Gaussian09, afim de calcular as propriedades físico químicas e geométricas. As otimizações foram realizadas com a teoria do funcional da densidade (DFT) e usando o funcional de troca e correlação híbrido B3LYP com a função de base 6-31G*.

A partir da otimização das moléculas, foi possível calcular várias propriedades tais como: carga, ordem de ligação, momento de dipolo, volume, ângulos, dentre outros. De posse das propriedades foram empregados os métodos estatísticos: Peso – Fisher, autoescalamento e Análise de Componentes Principais.

RESULTADOS

No teste de inibição da acetilcolinesterase em *Electrophorus Electricus* é inativa apenas a molécula C10. As propriedades que mostraram estarem relacionadas com a atividade das moléculas após a análise de componente principal (PCA) foram: momento dipolar, ângulo 1_6_16, ângulo 2_3_7, ângulo 4_3_7 e ângulo 5_6_16.

Conforme observado na Figura 01 nota-se que os resultados foram satisfatórios, pois foi possível uma efetiva separação com relação as moléculas em ativas e inativas. Percebemos também que quanto maior for o valor de PC1 maior será a atividade da molécula. A equação com o peso de cada propriedade para separação é dada por: $PC1 = -0,4077 \times \text{ângulo } 1_6_16 - 0,5041 \times \text{ângulo } 2_3_7 + 0,4863 \times \text{ângulo } 4_3_7 + 0,5391 \times \text{ângulo } 5_6_16 - 0,2291 \times \text{Momento Dipolar}$. Nota-se que para obter moléculas mais ativas que o grupo estudado deve-se: aumentar o ângulo 4_3_7 e ângulo 5_6_16 e diminuir o ângulo 1_6_16, ângulo 2_3_7 e o momento de dipolo.

FIGURAS

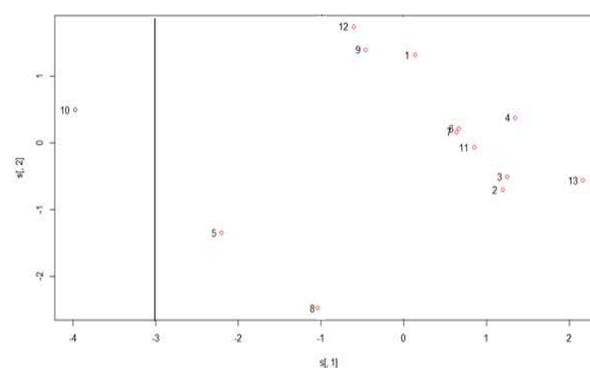


FIGURA 1: Gráfico Scores *Electrophorus electricus* (Ee).

REFERÊNCIAS

- BARBOSA, F. D., BREITKREITZ, M. C., MARTINS, J. A. e RIBEIRO, F. A. L., "Quimiometria: inovação no desenvolvimento e validação de métodos analíticos para controle de qualidade na indústria química", CRQ. Mai. 2007.
- CARVALHO M. A., "Aplicações de Metodologias Teóricas em Estudos de QSAR-3D de Piridinas Substituídas". (Dissertação de Mestrado). Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2004.
- CHAHAD, A. P., "Estudo de um Formalismo para Discretizar eficientemente as equações integrais do Método da Coordenada Geradora Hartree – Fock", Tese de Doutorado. São Carlos. 2009.
- SAMADI, A., VALDERAS, C., RIOS, A. L., BASTIDA, A., CHIOUA, M., LAFUENTE, L. G., COLMENA, I., GANDÍA, L., ROMERO, A., BARRIO, L. D., SAAVEDRA, M. D. M., LÓPEZ, M. G., VILLARROYA, M., CONTELLES, J. M. "Cholinergic and neuroprotective drugs for the treatment of Alzheimer and neuronal vascular diseases. II. Synthesis, biological assessment, and molecular modelling of new tacrine analogues from highly substituted 2-aminopyridine-3-carbonitriles", Bioorganic & Medicinal Chemistry: 19 – v.1, p. 122-133 2011.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTOS