

Estudo PCA das propriedades eletrônicas e estruturais dos inibidores da Acetilcolinesterase

Érica Cristina Moreno Nascimento

Instituto de Química, Universidade de Brasília

70910-900, Brasília, DF

E-mail: ericamoreno@unb.br

João Batista Lopes Martins, Maria Lucília dos Santos

Universidade de Brasília – Instituto de Química

70910-900, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Brasília, DF

E-mail: lopes@unb.br

RESUMO

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência e acomete especialmente pessoas na terceira idade. Muitas estratégias são traçadas para conter o avanço da doença, no qual o uso de substâncias inibidoras da ação da enzima Acetilcolinesterase (AChE) é uma delas [3]. As drogas: Tacrina (THA), Donepezil (E2020), Galantamina (GALA)[2], Fisostigmina (FISO) e o dímero da Tacrina (DTHA) são exemplos de fármacos que respondem de forma satisfatória à condição de inibidor da AChE (AChEI). Estas drogas são estruturalmente diferentes uma das outras, sendo assim, os químicos não têm parâmetros à primeira vista, para propor novas drogas a partir de uma análise simples das propriedades estruturais das AChEIs.

Modelo e Método

Neste trabalho as propriedades: energia do orbital HOMO, GAP, Charge H⁺, Volume, Distancia e H-H (distância entre os hidrogênios mais ácidos das moléculas), obtidas a partir da otimização das estruturas das AChEIs no nível DFT B3LYP/ 6-31+G(d,p) foram analisadas por meio da técnica de análise multivariada – Análise de Componentes Principais – PCA, que é uma das técnicas mais empregadas na quimiometria para analisar conjuntos de dados contendo muitas variáveis[2].

Resultados e Discussão

A tabela 2 apresenta os valores das propriedades utilizadas na PCA. Estas propriedades podem ser visualizadas como as coordenadas de pontos (Figura 1) num espaço de dimensão 5, onde cada eixo esta associado a uma propriedade [1], [4].

Tabela 1. Propriedades eletrônicas e estruturais de algumas AChEIs: DFT- B3LYP/ 6-31+G(d,p).

	HOMO (eV)	GAP (eV)	Volume (Å ³)	Distância (Å)	H-H (Å)	Charge H ⁺
THA	-5.76	4.49	236	9.516	1.683	0.30
GALA	-5.05	5.53	329	10.290	2.360	0.34
E2020	-5.95	4.41	454	17.254	2.342	0.15
DIMTHA	-5.90	4.43	606	19.386	1.998	0.26

GAP: diferença das energias entre os orbitais LUMO e HOMO.

A PCA visualizada na Figura 1, mostra que 89,1% da informação contida na Tabela 1. pode ser representada em duas componentes principais.

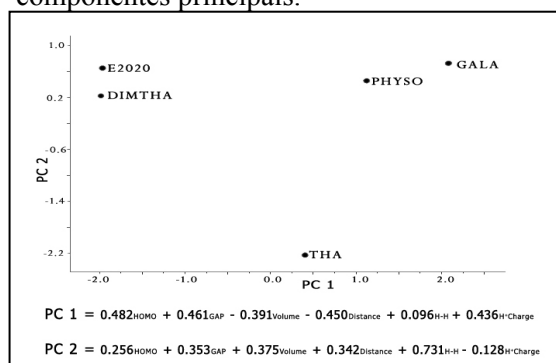


Figura 1. Gráfico dos escores PC versus PC 2.

No gráfico dos escores PC 1 (com 62,2% da variância) versus PC 2 (com 26,9% da variância) (Figura 1) as equações das PCs geradas nos indicam que os parâmetros eletrônicos: energia do orbital HOMO e H⁺Charge, e os parâmetros estruturais: H-H e Volume, são as propriedades mais significativas neste estudo preliminar das AChEIs.

Referências

- [1] R. Gnanadesikan, Methods for statistical data analysis of multivariate observations. 2. ed. New york: J Wiley, 1997.
- [2] M. Y. Mizutani, A. Itai. J. Med. Chem. 2004, 47, 4818-4828.
- [3] G. L. Patrick, An Introduction to Medicinal Chemistry. OXFORD, 3th ed, 2005, 108, 3335.
- [4] M.A. Sharaf, D. L. Illman, B. R. Kowalski. **Chemometrics**. New york: J. Wiley

Agradecimentos

CNPq, Funpe/UnB, FINATEC.