

Química

## **ESTUDOS IN SILICO DE POTENCIAIS FÁRMACOS PARA ENZIMAS DE CLIVAGEM DA APP NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Henrique Fernandes Silva - 10º módulo de Química Licenciatura, UFLA, bolsista PIBIC/CNPq

Alexandre Alves de Castro - Coorientador DQI, UFLA

Elaine Fontes Ferreira da Cunha - Orientador DQI, UFLA - Orientador(a)

Teodorico de Castro Ramalho - Coorientador DQI, UFLA

### **Resumo**

A doença de Alzheimer (DA) pode ser definida como uma doença neurodegenerativa caracterizada pela presença de Beta-amiloide (ABeta) e de emaranhados neurofibrilares de proteína tau. No indivíduo, a doença é reconhecida por agravos iniciais de memória e declínio cognitivo, que afeta diretamente o comportamento, o sistema motor, a fala, a orientação visuoespacial e, posteriormente, leva à demência. Dessa forma, o trabalho tem como objetivo a inibição de duas enzimas que desempenham um papel importante na biossíntese de ABeta, um peptídeo que pode formar placas e desencadear eventos graves no cérebro. Para melhorar a descoberta de fármacos uma triagem virtual foi realizada em busca de fármacos ativos e já utilizados, onde foi obtido 649 compostos. Feito isso, foram aplicados filtros para absorção gastrointestinal e permeabilidade da barreira hematoencefálica e o conjunto final consistiu em 50 compostos que foram conduzidos para cálculos de ancoragem molecular. A partir dos resultados, foi ranqueado os 3 melhores compostos para as duas enzimas (BACE1 e Gamma-secretase). O composto 1 teve energia de interação de  $-11.1$  kcal.mol<sup>-1</sup> para BACE1 e  $-9.5$  kcal.mol<sup>-1</sup> para Gamma-secretase. O composto 2 apresentou energia de interação de  $-10.5$  kcal.mol<sup>-1</sup> para BACE1 e  $-8.8$  kcal.mol<sup>-1</sup> para Gamma-secretase. O composto 3 apresentou energia de interação de  $-10.1$  kcal.mol<sup>-1</sup> for BACE1 e  $-9.4$  kcal.mol<sup>-1</sup> para Gamma-secretase. Estes compostos também apresentaram interações intermoleculares variadas com as enzimas. A estabilidade pode ter sido motivada devido à interação com pelo menos um dos resíduos da díade catalítica em ambas as enzimas, Asp32 e Asp228 para BACE1, Asp257 e Asp385 para Gamma-secretase. Dessa forma, os resultados deste estudo podem trazer estratégias promissoras para a prevenção da DA. As energias de interação alcançadas para ambas as enzimas mostram potenciais fármacos para inibição dupla que podem mitigar a produção excessiva de ABeta. Mais estudos precisam e serão realizados para garantir que esses compostos possam ser aplicados no tratamento da DA.

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer, beta-amilóide, Química computacional.

Instituição de Fomento: CNPq

Link do pitch: <https://youtu.be/hUB4PcA8OaM>