

Química

## **Estudos in silico de estimulantes do sistema nervoso central**

Gustavo Rodrigues Unsonst - 1o módulo de Química, UFLA, bolsista PIBIC/FAPEMIG.

Henrique Fernandes Silva - Coorientador DQI, UFLA.

Elaine F. F. da Cunha - Orientador DQI, UFLA. - Orientador(a)

### **Resumo**

No córtex pré-frontal (CPF), a expressão do transportador de dopamina (DAT) é muito baixa. Por isso, grande parte da dopamina (DA) liberada é recaptada pelo transportador de noradrenalina (NET), que normalmente remove noradrenalina (NA) da fenda sináptica. Então, quando se bloqueia a NET ou ativa o receptor de dopamina, ocorre a alteração indireta de DA no CPF. Há, inclusive, indícios de co-liberação (terminais noradrenérgicos liberando um pouco de DA) e de que receptores de dopamina Alfa2 ajudam a regular essa DA cortical. Já nas regiões estriatais, acontece o contrário: o DAT é abundante. Assim, uma molécula que inibe o DAT ou induza seu transporte reverso, aumenta a DA extracelular de forma mais direta. A 1,3-dimetilamilamina (DMAA) é um estimulante de ação simpaticomimética. Sua farmacologia sugere um aumento do sinal noradrenérgico, principalmente por bloqueio/competição no NET e possível liberação de NA. Como consequência, pode ocorrer elevação indireta de DA em regiões onde a depuração de DA depende do NET (ex.: córtex pré-frontal). A evidência de ação direta no DAT existe, mas tende a ser mais fraca e dependente de contexto experimental. Com o objetivo de investigar as interações da DMAA e de outros compostos estimulantes do sistema nervoso central (SNC) com possíveis sítios biológicos de ligação, foram empregadas técnicas de ancoramento (docking) molecular. As estruturas de NET e DAT, obtidas do banco de dados de proteínas PDB (Protein Data Bank), foram consideradas como ponto de partida nesse estudo. As energias de interação dos 12 compostos e os transportadores foram calculadas através da função MolDock Score, implementada no programa Molegro Virtual Docker®. O ranqueamento das conformações geradas foi realizado através do algoritmo MolDock SE. Os valores calculados de energia de interação ligante-transportador foram comparados aos valores experimentais de IC50 de cada composto. A DMAA formou um complexo mais estável com o NET do que com o DAT. Entre os compostos avaliados, o 2-dimetilaminoetanol apresentou a maior energia de interação (complexo menos estável), enquanto a N-benzil-1-feniletilamina exibiu a menor energia de interação (complexo mais estável) para ambos os transportadores. Este estudo evidenciou diferenças significativas nas interações dos compostos com as proteínas e confirmou que a DMAA forma um complexo mais estável com o NET.

Palavras-Chave: 1,3-dimetilamilamina, transportador de dopamina, transportador de noradrenalina.

Instituição de Fomento: FAPEMIG

Link do pitch: <https://youtu.be/-4P85mlfeWM>