

## Avaliação e estudo cinético da atividade anticolinesterásica de novos análogos da piperina

Sabrina Neves Santos<sup>1</sup> (PG)\*, Victor M. Rumjanek<sup>1</sup> (PQ), Marco Edilson Freire de Lima<sup>1</sup> (PQ) e Arthur E. Kummerle<sup>1</sup> (PQ)

<sup>1</sup>Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, ICE-Departamento de Química, Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ) BR 465 Km 07, 23890-000-Seropédica, RJ, Brasil \*email: santosnsabrina@gmail.com

Palavras Chave: *piper nigrum*, Colinesterases, Doença de Alzheimer, inibição enzimática

### Introdução

A doença de Alzheimer é resultado de uma desordem neurodegenerativa associada à perda de neurônios colinérgicos no cérebro<sup>1</sup>. A atividade destes neurônios, que utilizam o neurotransmissor acetilcolina (ACh), é reduzida e um dos caminhos para se tratar esta doença é aumentar o nível de acetilcolina no cérebro usando inibidores da acetilcolinesterase (AChE). A piperina é uma amida natural isolada das sementes de pimenta preta (*Piper nigrum*) e estudos indicaram uma melhora na perda da memória e da neurodegeneração na condição de deficit cognitivo após administração da mesma<sup>2</sup>, o que sugere que esta poderia inibir a enzima acetilcolinesterase (AChE).

Portanto, o objetivo deste trabalho foi sintetizar derivados da piperina e avaliar a influência de determinados parâmetros estruturais frente à atividade anticolinesterásica, além de realizar um estudo cinético destes compostos.

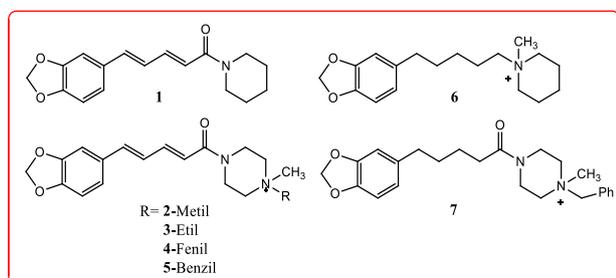


Figura 1: Piperina (1) e derivados sintetizados

### Resultados e Discussão

Para a determinação dos valores IC<sub>50</sub> e estudo cinético fez-se uso do método de Ellman modificado, em conjunto com uma leitora de microplacas de 96 poços<sup>3</sup>. Como pode ser observado pelos valores de CI<sub>50</sub> (Tabela 1) os sais de amônio quaternários testados apresentaram uma melhor interação quando comparado com a piperina (1). Observamos também que com o aumento do número de carbonos no radical R ocorre um aumento da inibição da AChE, possivelmente devido há uma interação hidrofóbica desses radicais com o sítio enzimático.

Para butirilcolinesterase (BChE), observamos que o mesmo não acontece, visto que, o aumento do

número de carbonos influencia negativamente na atividade. No entanto, a presença de anéis aromáticos foi de grande importância para as atividades inibitórias de ambas as enzimas, visto que, os derivados 4 e 5 foram os que apresentaram melhores atividades frente a BChE e AChE respectivamente. A flexibilidade conformacional gerada pelos derivados saturados (6 e 7) diminuíram a atividade frente a AChE, não alterando significativamente a inibição da BChE.

Tabela 1. Tabela com valores de CI<sub>50</sub> e K<sub>i</sub> dos derivados de piperina

Comp.	CI <sub>50</sub> (μM)		K <sub>i</sub> (μM)	
	AChE	BChE	AChE	BChE
1	<sup>a</sup>	178,6	nd	nd
2*	42,8	78,7	42,8	78,7
3*	24,7	94,2	24,7	94,2
4*	23,5	18,2	23,5	18,2
5*	13,8	22,0	13,8	22,0
6	76,3	39,1	nd	nd
7	50,0	21,9	nd	nd

\*Natureza de inibição: não competitiva.

<sup>a</sup>13,5 % de inibição a 200μM

nd: não determinado

### Conclusões

Dentre os sais de amônio quaternários apresentados, observamos que o volume estérico e a lipofilicidade são importantes para a atividade frente à AChE. O composto que obteve a melhor atividade inibitória frente à AChE foi o composto 5. Para BChE o composto 4 foi o mais ativo demonstrando a importância das interações hidrofóbicas aromáticas com o sítio catalítico. Estudos de modelagem molecular estão em curso para melhor compreender essas interações.

### Agradecimentos

CAPES, CNPq, FAPERJ.

<sup>1</sup>Alcala, M. D. M et. al. *Neuropharmacology* **2003**, *44*, 749.

<sup>2</sup>Chonpathompikunlert, P; Wattanathorn, J; Muchimapura, A.S. *Food and Chemical Toxicology*, **2010**, *48*, p.798-802

<sup>3</sup>Ellman, G. L et.al. *Biochem Pharmacol*, **1961**, *7*, 88.