

Síntese e Avaliação Biológica de Fragmentos Tripeptídicos como Novos Agentes Inibidores da Enzima Acetilcolinesterase.

Vinicius Ilha^{1*} (PG), Ademir Farias Morel¹ (PQ), Ionara Irion Dalcol¹ (PQ), Marco Aurélio Mostardeiro² (PQ), Graciela Maldaner¹ (PG), Luciana de Oliveira Adolpho¹ (IC).

vinilha@terra.com.br

¹ Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

² Departamento de Química e Biologia, Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUI).

Palavras Chave: Doença de Alzheimer, Peptídeos, acetilcolinesterase, inibidores.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem progressiva e neurodegenerativa do sistema nervoso central (SNC) a qual é caracterizada pela perda de memória e funções cognitivas, o que esta diretamente envolvido com o sistema colinérgico.¹ A acetilcolina (ACh), a qual é um neurotransmissor do SNC, esta envolvida em várias funções cognitivas incluindo o aprendizado e a memória. Os níveis de ACh podem ser modulados pela degradação que a AChE realiza sobre este neurotransmissor, além disso quando esta degradação ocorre em excesso, o processo de cognição é alterado.² Alcalóides ciclopeptídicos recentemente foram descobertos por nosso grupo de pesquisa, como potenciais inibidores da AChE. Deste modo, o presente trabalho objetiva demonstrar os resultados obtidos para uma série de tripeptídeos precursores destes alcalóides, sintetizados e testados frente à enzima AChE pelo método adaptado de Marston, A. e Hostettmann, K.³

Resultados e Discussão

Uma série de tripeptídeos com a seqüência linear Leu-Pheser-Xaa (Figura 1), precursores de alcalóides ciclopeptídicos do tipo numularina foram sintetizados pela clássica metodologia em solução utilizando-se como reagentes de acoplamento DCC/HOBt, e como grupos protetores Z e esteres metílicos.⁴

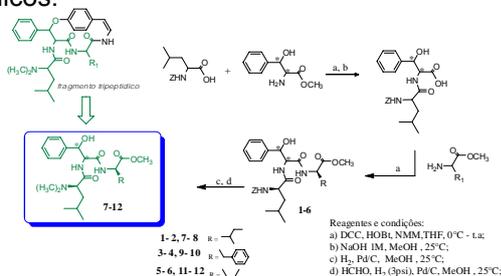


Figura 1. Síntese do Fragmento Tripeptídico.

Os tripeptídeos 1- 6 são obtidos em suas formas puras pela separação diastereoisomérica através de recristalizações, e suas stereoquímicas absolutas determinadas por hidrólise seguida de análise em CG quiral. Tripeptídeos 7- 12 foram obtidos por remoção do grupo Z através de hidrogenação

catalítica (Pd/C), seguido de metilação reductiva, com rendimentos reacionais que variam de 60-95%. Dados preliminares dos peptídeos frente à enzima AChE pelo método de bioautografia direta em CCD revelaram considerável atividade inibitória dos tripeptídeos 1- 7 e 10 conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Atividade inibitória da AChE pelos peptídeos 1- 12.

| Compostos | Concentrações testadas (µg) | | |
|------------------------------------------------------|-----------------------------|----|------|
| | 50 | 25 | 12,5 |
| Z-L-Leu-Treo-L-Pheser-L-Ile-OMe (1) | + | + | - |
| Z-L-Leu-Treo-D-Pheser-L-Ile-OMe (2) | + | - | - |
| Z-L-Leu-Treo-L-Pheser-L-Phe-OMe (3) | + | - | - |
| Z-L-Leu-Treo-D-Pheser-L-Phe-OMe (4) | + | + | - |
| Z-L-Leu-Treo-L-Pheser-L-Leu-OMe (5) | + | + | - |
| Z-L-Leu-Treo-D-Pheser-L-Leu-OMe (6) | + | - | - |
| Me ₂ N-L-Leu-Treo-L-Pheser-L-Ile-OMe (7) | + | - | - |
| Me ₂ N-L-Leu-Treo-D-Pheser-L-Ile-OMe (8) | - | - | - |
| Me ₂ N-L-Leu-Treo-L-Pheser-L-Phe-OMe (9) | - | - | - |
| Me ₂ N-L-Leu-Treo-D-Pheser-L-Phe-OMe (10) | + | + | - |
| Me ₂ N-L-Leu-Treo-L-Pheser-L-Leu-OMe (11) | - | - | - |
| Me ₂ N-L-Leu-Treo-D-Pheser-L-Leu-OMe (12) | - | - | - |

* + = presença de halo de inibição; - = ausência de halo de inibição

Conclusões

Este estudo denota evidencias sobre a atividade dos tripeptídeos sintetizados frente a AChE e sugere que estes são promissores agentes terapêuticos para AD, principalmente os que contém o grupo Z. Ainda demonstra-se a importância da presença do aminoácido não proteinogênico Treo-D β-fenilserina, proporcionando o incremento da atividade inibitória da AChE. Contudo estes resultados requerem futuros estudos para comprovar este efeito, principalmente em torno da quantidade inibitória mínima e da cinética destas moléculas.

Agradecimentos

CNPq e CAPES

¹ Walsh, D. M.; Selkoe, D. J., *Neuron* **2004**, *44*, 181.

² Salvatore, O.; Frank, M. L.-F., *Journal of Physiology* **2006**, *99*, 172

³ Marston, A.; Hostettmann, K., *Phytochemical Analysis* **2002**, *13*, 51.

⁴ Bodansky, M; "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **1984**.