

Investigação da atividade anticolinesterásica de 4-hidroxi-5,6-diidro-piran-2-onas.

Laura C. de Souza (PQ)^{1*}, Dennis de O. Imbroisi (PQ)² (lcs@qui.ufal.br)

1. Universidade Federal de Alagoas - Campus Arapiraca - Av. Manoel Severino Barbosa, s/n Bom Sucesso - Arapiraca - AL, CEP: 57309-005

2. Universidade Federal de Alagoas - Campus A. C. Simões - Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro do Martins - Maceió - AL, CEP: 57072-970

Palavras Chave: Alzheimer, 4-hidroxi-5,6-diidro-piran-2-onas, Anticolinesterásicos.

Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurológica progressiva, degenerativa e irreversível, sua etiologia ainda não foi completamente estabelecida, mas sabe-se que no paciente de DA, os níveis de enzimas responsáveis pela síntese de acetilcolina são reduzidos entre 58% a 90% em determinadas áreas do cérebro. Estudos clínicos demonstraram que a inibição da acetilcolinesterase (AChE), pode produzir uma melhora significativa da memória em pacientes afetados pela AD. Os inibidores da acetilcolinesterase são uma das classes de compostos mais ativamente estudadas como potenciais agentes para o tratamento da DA. Apesar de já existirem no mercado fármacos anticolinesterásicos para o tratamento da DA, novos inibidores da acetilcolinesterase vem sendo sintetizados e testados a fim de chegar a fármacos com maior afinidade e seletividade na ação farmacológica. Como parte desses esforços, este estudo visa avaliar o potencial de 4-hidroxi-5,6-diidro-piran-2-onas como inibidores da AChE.

Resultados e Discussão

As 4-hidroxi-5,6-diidro-piran-2-onas foram preparadas de acordo com Souza et al., **figura 01**.¹

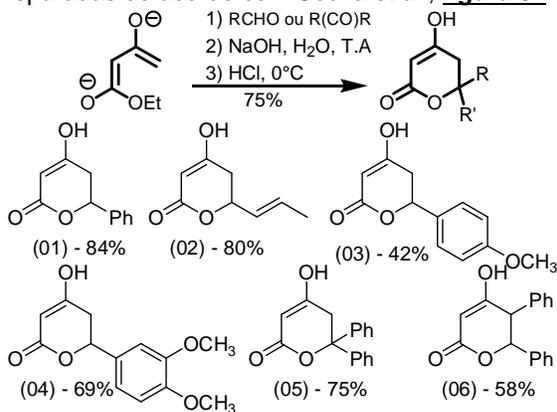


Figura 01

O método utilizado para a avaliação da atividade anticolinesterásica foi baseado no ensaio descrito por Ellman et al.² O veículo escolhido para a preparação das soluções das 4-hidroxi-5,6-diidro-piran-2-ona (20 mM) foi etanol anidro. Como controle, utilizou-se uma solução etanólica de cafeína 20 mM. O sistema de referência consistiu de 300 mL de solução Tris-HCl pH 8, 42 mL da AChE

(3U/mL), 20 mL de etanol, 500 mL de DTNB (1 mM) e 750 mL de ATCI (1 mM). Para o ensaio, uma mistura contendo 300 mL de Tris-HCl pH 8, 42 mL da AChE (3U/mL) e 20 mL da amostra ou controle (cafeína), foi deixada em repouso à temperatura ambiente por cinco minutos. Em seguida, adicionou-se 500 mL de DTNB (1 mM) e 750 mL de ATCI (1 mM). O produto da reação foi determinada em 412 nm, a cada 3 minutos para 15 minutos, utilizando um espectrofotômetro Perkin-Elmer Lambda 2. Os testes foram realizados em triplicata. A atividade enzimática foi expressa em U / mL. Os resultados da atividade anticolinesterásica foram expressos em termos de redução da atividade da enzima na presença das substâncias ensaiadas em relação ao sistema de referência.

Tabela 01. Atividade anticolinesterásica de 4-hidroxi-5,6-diidro-piran-2-onas (20 mM)

Composto	Atividade (U / mL) ± DP	Inibição
Referência	0,082 ± 0,075	0%
01	0,041 ± 0,082	50,61%
02	0,043 ± 0,133	48,17%
03	0,034 ± 0,030	59,15%
04	0,035 ± 0,007	57,32%
05	0,060 ± 0,050	27,44%
06	0,040 ± 0,084	51,22%
Cafeína (Controle)	0,015 ± 0,044	81,71%

Conclusões

Os compostos avaliados apresentaram porcentagem de inibição da AChE apenas moderada, com valores similares entre si. Apesar das semelhanças estruturais, a 4-hidroxi-6,6-difenil-5,6-diidro-piran-2-ona (**05**) não mostrou atividade anticolinesterásica significativa. O impedimento estérico, causado pelos dois grupos fenila em C-6, pode ser o responsável pela diminuição da atividade observada em (**05**). Como se trata de uma avaliação preliminar e estudos de relação estrutura-atividade ainda não foram realizados, ainda não é possível explicar inteiramente como as diidro-piran-2,4-dionas se ligam a AChE.

Agradecimentos

CNPq, Capes, Fapeal, Propep-UFAL

1. Souza, L.C., *Síntese e Investigação das Atividades Biológicas de Diidro-piran-2,4-dionas*, Tese de doutorado, UFAL, 2007.

2. Ellman, G.L.; Courtney, K.D.; Andres, V.; Featherstone, R.M. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical Pharmacology*, 1961, 7, 88-95