

Estudo cinético da atividade anticolinesterásica de derivados β -carbolínicos do produto natural harmana.

Juliana M. Torres¹(PG*), Aline F. Lira¹(PG), Daiana de F. P. Franco¹(IC), Marcela M. Amistá¹(IC), Lucas M. Guzzo¹(IC), Daniel R. Silva¹(PG), Carlos M. R. Sant'Anna¹(PQ), Arthur E. Kümmerle¹(PQ) e Victor M. Rumjanek¹(PQ) e-mail: jujumtorres@hotmail.com

¹ Departamento de Química –Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro BR 465 km 7 Seropédica 23890-000 RJ

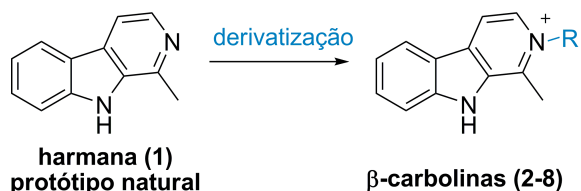
Palavras Chave: β -carbolínicos, cinética enzimática e colinesterases.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é uma das causas mais comuns de demência na velhice. É uma doença neurodegenerativa e progressiva associada à perda generalizada das funções mentais¹. Alguns compostos são úteis em retardar a deterioração cognitiva da DA. A estratégia baseia-se na correção da função colinérgica cerebral através do uso de compostos anticolinesterásicos².

Evidências sugerem que a enzima butirilcolinesterase (BChE), intimamente relacionada com a acetilcolinesterase (AChE), tem um papel significativo na DA³, uma vez que está envolvida em funções neurais tais como a correção da neurotransmissão colinérgica e não-colinérgica⁴.

Nesta pesquisa comprovamos, com o estudo cinético, que os compostos abaixo, derivados do produto natural harmana (1), (Figura 1) são inibidores reversíveis de colinesterases, podendo ser úteis no tratamento dos sintomas da DA.



(2) R=Metil, (3) R=Etil, (4) R=Propil, (5) R=Butil, (6) R=Pentil, (7) R=Alil, (8) R=Benzil

Figura 1: compostos testados.

Resultados e Discussão

Os derivados planejados foram sintetizados a partir da *N*-alquilação seletiva do nitrogênio piridínico da harmana (1), utilizando os haletos de alquila correspondentes em acetonitrila, em razoáveis a bons rendimentos (45-90%).

A análise da atividade anticolinesterásica dos derivados β -carbolínicos (2-8), pelo método de Ellman modificado com uma leitora de microplacas de 96 poços⁵, indicou que estes sais foram até 400 vezes mais potentes (2) em relação à harmana (1) (Tabela 1).

Diferentemente do descrito na literatura, observamos que a carga positiva destes derivados não mimetiza a sub-unidade colínica dos substratos endógenos, visto que observamos uma inibição não competitiva.

Tabela 1: Valores de Cl_{50} e de K_i de 1-8.

| Compostos | Cl_{50} (μ M) | | K_i (μ M) | |
|-----------|----------------------|-------|------------------|-------|
| | AChE | BChE | AChE | BChE |
| 1 | 328 | 90 | 328 | 90 |
| 2 | 5,33 | 0,23 | 5,33 | 0,23 |
| 3 | 6,39 | 0,64 | 6,39 | 0,64 |
| 4 | 7,15 | 7,75 | 7,15 | 7,75 |
| 5 | 4,13 | 13,09 | 4,13 | 13,09 |
| 6 | 5,71 | 2,95 | 5,71 | 2,95 |
| 7 | 9,66 | 2,65 | 9,66 | 2,65 |
| 8 | 1,74 | 2,62 | 1,74 | 2,62 |

Estruturas otimizadas com o método RM1⁶ (Mopac2009), a partir de resultados de “docking” (Gold 4.01, CCDC) dos compostos 1 e 2 na BChE mostram uma interação mais favorável com o composto 2, com a carga positiva do N piridínico interagindo com o resíduo Asp311, o que não ocorre com a harmana (1) (Figura 2).

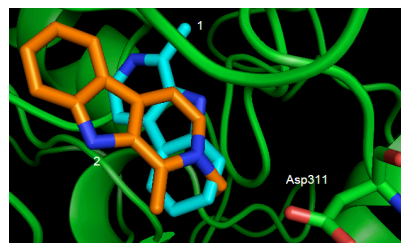


Figura 2: Interação de 1 (azul) e 2 com a BChE.

Conclusões

A geração da carga positiva nesta série de derivados β -carbolínicos levou a um ganho considerável de potência. A seletividade parece estar relacionada ao volume e natureza dos grupos R. Enquanto grupos de pequeno volume (metila) favorecem a inibição da BChE, a adição de grupos volumosos aromáticos (benzila) favorece a inibição da AChE, provavelmente por realizar interações π - π com o canal enzimático da AChE, não sendo favorecidas na BChE devido ao menor número de resíduos aromáticos.

Agradecimentos

Ao CNPq e CAPES por bolsas e auxílios.

¹Orhan, I., *et al.*, *Zeitschrift für Naturforschung* **2007**, 62, 829.

²Katalanik, M., *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 186.

³Farlow, M. R., *Pharm. Biol.* **2008**, 46, 596.

⁴Mesulan, M. M., *et al.*, *Neuroscience*. **2002**, 110, 627.

⁵Lineweaver, H. & Burk, D., *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 658.

⁶Rocha, G. B. *et al.* *J. Comput. Chem.* **2006** 27, 1101.