

Estudo da atividade anticolinesterásica de alcalóides.

Juliana Mariano Torres¹(PG), Aline Figueira Lira^{1*}(PG), Arthur Eugen Kummerle¹(PQ), Alexsandro Fernandes Marinho²(PG), Eduardo Jesus de Oliveira²(PQ), Celidarque da Silva Dias²(PQ), José Maria Barbosa Filho²(PQ) e Victor Marcos Rumjanek¹(PQ) e-mail: alinefigueiralira@hotmail.com

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

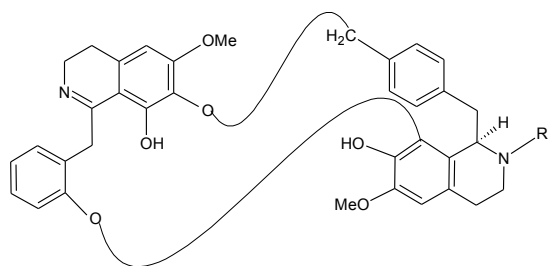
2 Lab. de Tecnol. Farmacêutica-Universidade Federal da Paraíba, C. Postal 5009, J. Pessoa 58051-970 PB

Palavras Chave: Alcalóides, cinética enzimática e colinesterases.

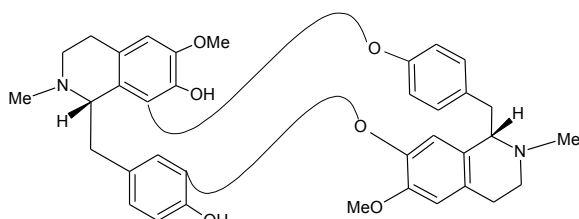
Introdução

A doença de Alzheimer é uma desordem neurodegenerativa associada com a perda de neurônios colinérgicos no cérebro¹, acometendo mais de 20 milhões de pessoas anualmente no mundo². O tratamento dos sintomas é feito com inibidores de acetilcolinesterase (AChE)³ (e.g. tacrina, rivastigmina, galantamina e donepezil) e, mais recentemente, com antagonistas de receptores NMDA (*N*-metil-*D*-aspartato) (e.g. memantina).³

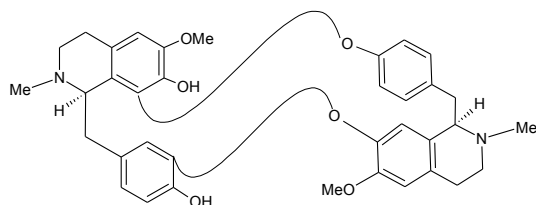
Nesta pesquisa, comprovamos com o estudo cinético que os alcalóides (1), isolado de *Cissampelos sympodialis*, e (2) e (3), isolados de *C. platyphyllum*, mostrados na **Figura 1**, são inibidores reversíveis de colinesterases e, desta forma, possivelmente podem ser utilizados para o tratamento dos sintomas da DA.



(1) R=Metil
(2) R=Dimetil



(3)



(4)

Figura 1: Warifiteina (1), sal de metila da warifiteina (2), curina (3) e isocurina (4).

A determinação dos valores de CI_{50} e o estudo cinético fez uso do método de Ellman modificado em conjunto com uma leitora de microplacas de 96 poços⁴. A fisostigmina (inibidor comercial) foi empregada como controle.

Resultados e Discussão

Dentre os quatro compostos testados, o que apresentou melhor potencial inibitório tanto para a acetilcolinesterase (AChE) quanto para butirilcolinesterase (BChE) foi o composto **3**.

É interessante notar que a atividade inibitória é maior para os compostos **2**, **3** e **4**, o que parece indicar que a hibridização sp^3 dos átomos de nitrogênio proporciona uma melhor interação entre os inibidores e as enzimas.

Além disso, todas as estruturas mostraram maior seletividade pela BChE a uma inibição colinesterásica de ação mista. A **Tabela 1** correlaciona os valores de CI_{50} com os valores de K_i .

Tabela 1: Valores de CI_{50} e de K_i

| Composto | CI_{50} (μ M) | | K_i (μ M) | |
|----------|----------------------|-------|------------------|-------|
| | AChE | BChE | AChE | BChE |
| 1* | 324 | 14,26 | 82,23 | 12,62 |
| 2* | 66,03 | 66,23 | 16,75 | 58,84 |
| 3* | 64,60 | 9,79 | 16,24 | 8,70 |
| 4* | 114,25 | 20,72 | 28,93 | 18,40 |

Conclusões

A demonstração da atividade anticolinesterásica para estes compostos naturais, com maior seletividade pela BChE, pode servir de inspiração para o planejamento de novos compostos úteis no tratamento dos sintomas da doença de Alzheimer.

Agradecimentos

Ao CNPq e CAPES por bolsas e auxílios.

1 Alcalá M.D.M. *et. al. Neuropharmacology* 2003, 44, 749.

2 Brookmeyer R. *et al. Alzheimer's and Dementia* 2007, 3, 186.

3 Farlow M.R.; Cummings J.L. *Am. J. Med.* 2007, 120, 388.

4 Lineweaver.H. & Burk.D., *J. Amer. Chem. Soc.* V.56, pp.658-666,1934.