



SÍNTSE, CARACTERIZAÇÃO, ENSAIOS *IN VITRO* E *IN SILICO* DE ANÁLOGOS DO ZINC390718 COMO AGENTES CONTRA O MAL DE ALZHEIMER

Lucas Diego Pereira Bento^{1*}, Igor Ribeiro do Vale¹, Deyse Brito Barbosa², Géssica Oliveira Mendes², Franco Henrique Andrade Leite², Alex Guterres Taranto¹, Marcelo Siqueira Valle¹

¹ Universidade Federal de São João del-Rei, São João del-Rei, Minas Gerais, Brasil, CEP 36328-000

² Universidade Federal de Feira de Santana (UEFS), Av. Transnordestina, S/N, Novo Horizonte, Feira de Santana, Bahia, Brasil.

*e-mail: lucasdiegopb707@gmail.com

O Mal de Alzheimer (MA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo resultante de uma mudança natural química cerebral, quando há falha no processamento da proteína β -Amiloide pelo sistema nervoso central. Então surgem fragmentos de proteína mal hidrolisadas e tóxicas entre os neurônios. Por causa dessa toxicidade, os neurônios se deterioram progressivamente ocorrendo então os sintomas.¹ A Acetilcolinesterase (AChE) é encontrada abundantemente no sistema nervoso central (SNC) e é expressa por neurônios nos músculos esqueléticos e na membrana eritrocitária, enquanto a Butirilcolinesterase (BuChE) está associada com células gliais e é encontrado principalmente no plasma sanguíneo². Durante o desenvolvimento do MA, os níveis de AChE no SNC diminuem, enquanto a BuChE a atividade aumenta progressivamente e, consequentemente, principalmente a BuChE, controla a regulação da acetilcolina.¹ Estudos recentes avaliaram o efeito *in vitro* do ZINC390718 (**Figura 1**) em ambas as colinesterases, após ser previamente selecionado usando abordagens computacionais como dinâmica molecular para entender o modo de ligação deste composto dentro das enzimas colinesterases.² O primeiro objetivo deste trabalho foi sintetizar dibenzalacetonas (DBAs) por possuírem semelhança estrutural com o ZINC390718 por meio da condensação aldólica entre a acetona e aldeídos aromáticos substituídos e depois reduzi-las à 1,5-difenilpentan-3-onas. Simultaneamente foram realizados cálculos teóricos de interação das moléculas propostas com os alvos AChE e BuChE. Os cálculos mostraram que as DBAs apresentaram melhor atividade do que seus produtos reduzidos. Isso resultou em um segundo objetivo, onde a acetona foi substituída pela cicloexanona para aumentar a rigidez das estruturas. Novos cálculos foram realizados e constatado que estes DBAs derivados da cicloexanona apresentaram maior interação com os alvos. Várias DBAs foram avaliadas quanto às suas atividades enzimáticas da AChE e BuChE e demonstraram capacidade inibitória relevantes. Os produtos sintetizados tiveram suas estruturas elucidadas por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C , ponto de fusão e espectroscopia no infravermelho (IV).

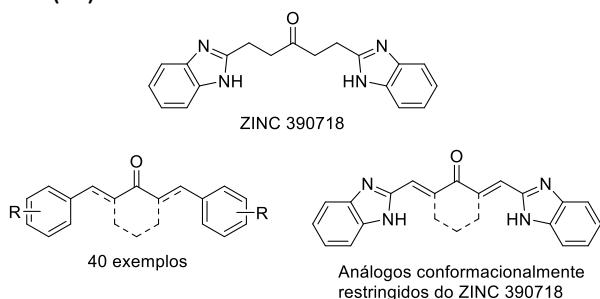


Figura 2: Estrutura química do ZINC390718 e de seus análogos.

Agradecimentos: FAPEMIG e UFSJ

Referências:

[1] <https://bvsms.saude.gov.br/doenca-de-alzheimer-3/>. Acessado em 18/07/2024.

[2] de Almeida, R. B. M. et al. Identification of a Novel Dual Inhibitor of Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase: *In Vitro* and *In Silico* Studies. *Pharmaceuticals* **16**, (2023).