

LACERDA; Fagner Mulinari¹, ABREU; Luana Helena Miranda², SILVA; Emanuel Henrique da³, VELLOSO; Márcia Helena Rodrigues⁴, ARAÚJO; Débora Pereira⁵

RESUMO

A doença de Alzheimer é uma patologia que representa a forma mais comum de demência em idosos. De um modo geral, os pacientes afetados pela doença apresentam decréscimo das funções cognitivas, afetando, principalmente, a memória recente, a linguagem, a capacidade de julgamento, a atenção e as funções executivas. Estudos recentes mostraram que inibidores da enzima acetilcolinesterase desempenham um papel importante na melhora de aprendizagem devido à ativação do sistema colinérgico em pessoas acometidas pela doença de Alzheimer. A curcumina, um produto natural obtido da *Curcuma longa*, tem se mostrado promissora na diminuição dos efeitos da doença de Alzheimer. Por esse motivo, nesse trabalho foi avaliado por docking molecular o potencial de interação da enzima acetilcolinesterase com a curcumina (**CUR**) e nove análogos (com diferentes substituintes no anel aromático), além da donepezila (**DON**), um dos fármacos utilizados para diminuir os efeitos da doença de Alzheimer. Para a análise de interação entre os compostos e a enzima acetilcolinesterase, utilizou-se o programa iGemdock para realização da ancoragem molecular, e o program Discovery Studio para estudo das interações com os resíduos de aminoácidos. O arquivo da proteína foi retirado da base Protein Data Bank. Cada simulação gera uma população de indivíduos, onde é calculada a energia de ligação do complexo ligante-receptor somando-se as energias de Van der Waals, das Ligações de Hidrogênio e do potencial eletrostático. Pelos resultados obtidos, observou-se que todos os análogos da curcumina (compostos **1** a **9**) e a própria **CUR** apresentaram energias de ligação entre -102,4 a -80,8 kcal/mol, demonstrando boa interação com o sítio ativo da enzima acetilcolinesterase. Todos esses compostos possuem anéis aromáticos em suas estruturas, demonstrando grande facilidade para se ligar na cavidade do sítio ativo da enzima, que tem grande porcentagem de resíduos de aminoácidos com cadeias laterais aromáticas, possibilitando interações do tipo p,p-stacking e p-aniônica. Entre todos os compostos testados, o destaque foi para o composto **1** [(1*E*,6*E*)1,7-bis(3,4,5-trimetoxifenil)hepta-1,6-dieno-3,5-diona], que apresentou energia de ligação de -102,4 kcal/mol, e interação com um dos resíduos de aminoácidos da “tríade catalítica”. O sítio ativo da enzima acetilcolinesterase é composto por três resíduos de aminoácidos considerados essenciais para a atividade catalítica, conhecidos como a “tríade catalítica”. Para a espécie *Torpedo californica* a “tríade catalítica” é composta pelos resíduos Ser200, His440 e Glu327, muito semelhante da espécie *Homo sapiens*. O composto **1** possui três metoxilas como grupos substituintes do anel aromático e sofreu interação do tipo p-aniônico com os resíduos His 447 (pertencente a “tríade catalítica” humana), e Trp86 e Phe338 (pertencentes à cavidade catalítica aniônica), contribuindo bastante para a forte interação com o sítio ativo da enzima, justificando ser o composto com maior potencial de inibir a enzima. Baseado nos resultados, observou-se que todos os compostos foram promissores, sendo que cinco análogos da curcumina (compostos **1** a **5**) demonstraram uma interação mais eficiente com o sítio ativo da enzima acetilcolinesterase quando comparados com a **DON** (-96,1 kcal/mol). A meta futura é sintetizar os compostos que demonstraram melhores resultados por docking molecular e testá-los *in vitro* com a enzima acetilcolinesterase humana.

PALAVRAS-CHAVE: Acetilcolinesterase, açafraão, docking molecular.

¹ Centro Universitário Norte do Espírito Santo-UFES, fagnerlacerda06@gmail.com
² Centro Universitário Norte do Espírito Santo-UFES, luanahma@live.com
³ Centro Universitário Norte do Espírito Santo-UFES, emanuel2017.henrique@gmail.com
⁴ Centro Universitário Norte do Espírito Santo-UFES, marcia.velloso@ufes.br
⁵ Centro Universitário Norte do Espírito Santo-UFES, debora.p.araujo@ufes.br

¹ Centro Universitário Norte do Espírito Santo-UFES, fagnerlacerda06@gmail.com
² Centro Universitário Norte do Espírito Santo-UFES, luanahma@live.com
³ Centro Universitário Norte do Espírito Santo-UFES, emanuel2017.henrique@gmail.com
⁴ Centro Universitário Norte do Espírito Santo-UFES, marcia.veloso@ufes.br
⁵ Centro Universitário Norte do Espírito Santo-UFES, debora.p.araujo@ufes.br