

INIBIÇÃO COLINÉRGICA POR 2-IMINOTIAZOLIDINA: ESTUDO *IN SILICO* E *IN VITRO*

Pâmella da Costa¹, Mariana Parron Paim², Fabrício Ramos Viana³, Marcus Mandolesi Sá⁴, César Augusto Brüning⁵,
Cristiani Folharini Bortolatto⁶

¹Discente do Curso do curso de pós-graduação em Bioquímica e Bioprospecção da Universidade Federal de Pelotas.

E-mail: pamelladacosta2002@gmail.com; ²Discente do Curso pós-graduação em Bioquímica e Bioprospecção da Universidade Federal de Pelotas. E-mail: maa_paim@hotmail.com; ³Discente da Universidade Federal de Santa Catarina. E-mail: fabricioramosviana@gmail.com;

⁴Químico. Docente na Universidade Federal de Santa Catarina. E-mail: marcus.sa@ufsc.br; ⁵Farmacêutico. Docente na Universidade Federal de Pelotas. E-mail: cabruning@yahoo.com.br; ⁶Farmacêutica. Docente na Universidade Federal de Pelotas. E-mail: cbortolatto@gmail.com

Introdução: A acetilcolina é um neurotransmissor excitatório fundamental na modulação da plasticidade sináptica e na transmissão neuronal, estando diretamente envolvida nos processos de aprendizagem e memória. A enzima acetilcolinesterase (AChE), além de atuar na hidrólise da acetilcolina, tem sido associada a mecanismos celulares relacionados à inflamação e ao estresse oxidativo, destacando-se como alvo relevante em estudos neurobiológicos e farmacológicos. As 2-iminotiazolidinas, compostos com núcleo tiazolidínico e grupo imino, têm sido investigadas devido à sua atividade antioxidante, a qual mostra-se promissora no combate ao estresse oxidativo, um dos principais fatores envolvidos na fisiopatologia de doenças neurodegenerativas. Além disso, essas moléculas apresentam propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias.

Objetivo: Avaliar a capacidade inibitória do composto 3-amino-2-imino-4-(4-nitrobenzil)-1,3-tiazolidino-4-carboxilato de metila (nomeado Composto 49) sobre a enzima AChE *in silico* e *in vitro*. **Material e Método:** O composto 49 foi sintetizado pelo MESOLab/UFSC, dissolvido em dimetilsulfóxido e avaliado no LABIONEM/UFPel por ensaios pré-clínicos. Para os testes *in vitro*, foram utilizados cérebros de ratos Wistar adultos, seguindo as diretrizes da Comissão de Ética no Uso de Animais da UFPel (Parecer nº 031600/2024-53). O docking molecular foi realizado com o software AutoDock Vina e as interações analisadas no Discovery Studio. Para a técnica *in vitro*, o composto foi testado em concentrações de 5 a 200 µM e rivastigmina (200 µM) empregada como controle positivo. As amostras foram incubadas na presença de tampão, reagente de Ellman, acetiltiocolina e tecido cerebral. A atividade enzimática foi espectrofotometricamente medida a 412 nm, de forma cinética, e expressa como µmol de acetiltiocolina/h/mg de proteína. Para a análise estatística foi usado o GraphPad Prism, utilizando a análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida pelo teste post hoc de Tukey. Os dados foram apresentados como média ± erro padrão da média (E.P.M), considerando como significativo $p \leq 0,05$. **Resultados e Discussão:** O valor de energia de ligação de -8,225 kcal/mol obtido e o estabelecimento de ligações do composto com aminoácidos do sítio ativo da enzima, revelados pelo docking molecular, demonstra que o composto 49 pode ter interações favoráveis e estáveis com o sítio catalítico da AChE, sugerindo-o como um provável inibidor. Em consonância, os dados *in vitro* confirmaram tal potencial, demonstrando uma inibição enzimática significativa nas concentrações entre 25 e 200 µM ($F(7;16)=39.20$; $p<0,0001$). A rivastigmina também exibiu a atividade inibitória esperada, validando os ensaios. **Conclusão:** Conjuntamente, os resultados dos métodos *in silico* e *in vitro* indicam que o composto 49 inibe significativamente a AChE, tornando-se um candidato promissor para o desenvolvimento de terapias que modulam a atividade colinérgica em doenças neurodegenerativas. **Contribuições para Saúde:** Este estudo contribui para a busca de novos inibidores da AChE com potencial antioxidante, podendo auxiliar no desenvolvimento de terapias para doenças neurodegenerativas.

Descritores: Acetilcolinesterase, Docking Molecular, Cognição.