Avaliação *in silico* por Docking Molecular de ácidos graxos bioativos provenientes de andiroba (*Carapa guianensis*) e do jambu (*Acmella oleracea*) em vias associadas à obesidade e cognição.

Palavras-Chave: [Docking molecular], [Obesidade e perda cognitiva], [Ácidos graxos].

Autores:

Monize Valéria R. da Silva [Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP]
Lívia Mateus Reguengo [Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP]
Juliana Cassamatta Brandolise [Faculdade de Ciências Aplicadas, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP]
Prof. Dr Mário Roberto Maróstica Junior [Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP]

INTRODUÇÃO:

O desbalanço energético comum em indivíduos obesos leva a uma maior secreção de adiponectina (estimula a liberação de insulina) e resistina pelo tecido adiposo, desencadeando um fenômeno de resistência à leptina. Como consequência desse processo, tem-se uma redução significativa dos "sinais da saciedade" e exacerbação do desbalanço energético. Como consequência a longo prazo, pode ocorrer o surgimento da resistência à insulina e manifestação da diabetes tipo II. (1–3) A insulina fisiologicamente tem um papel importante na fosforilação inibitória da enzima glicogênio sintase quinase 3 β (GSK3β), associada à síntese de glicogênio e ocorrência de fenômenos biológicos relacionados à fisiopatologia da Doença de Alzheimer (DA), como a hiperfosforilação da Tau e formação de placas beta-amilóides, levando a danos cognitivos. (4–6)

Ademais, a obesidade apresenta um forte componente imunológico, visto que os adipócitos são capazes de interagir com células do sistema imune através do aumento na liberação de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (*tumor necrosis factor* - TNF-α) e fator nuclear kappa beta (*nuclear factor* kappa beta - NF-κB), exacerbando o fenômeno de resistência à insulina. Ocorre ainda menor secreção de adiponectina pelos adipócitos, prejudicando a manutenção de um ambiente anti-inflamatório característico do hormônio. No Sistema Nervoso Central (SNC) a elevação de citocinas pró-inflamatórias leva à ativação da micróglia e estabelecimento de focos de neuroinflamação que prejudicam a homeostase local, resultando em morte neuronal e danos cognitivos (7,8).

Tendo-se em vista a relevância do tema, faz-se necessária a busca por novos compostos de origem natural eficazes para o manejo da obesidade. Nesse cenário, o Brasil abriga uma rica flora nativa ainda não explorada em sua totalidade e rica em compostos bioativos com potencial terapêutico. Na região Norte do País, as espécies vegetais *Carapa guiaensis* e *Acmella oleracea,* conhecidas como andiroba e jambu, respectivamente, são popularmente conhecidas por seus potenciais efeitos anti-inflamatórios. Análises fitoquímicas recentes verificaram a presença de compostos lipídicos, principalmente ácidos graxos, nos óleos das sementes da andiroba e do jambu. Tais moléculas estariam diretamente associadas ao desencadeamento de vias anti-inflamatórias e antioxidantes, algo extremamente interessante na prevenção da DA (9,10).

Nesse contexto de busca por novas moléculas bioativas e seus ligantes biológicos, bem como a caracterização de seus efeitos em vias de sinalização conhecidas, as técnicas de *Docking Molecular* estão sendo crescentemente aplicadas. Trata-se de uma abordagem relativamente acessível, poderosa e em expansão como consequência dos avanços computacionais (11). Assim, o uso do *Docking Molecular* torna possível a análise de compostos bioativos derivados da andiroba e jambu em vias relacionadas à DA, visando à validação das moléculas como potenciais alternativas terapêuticas.

OBJETIVOS:

Realizar análises *in silico* de docagem molecular para avaliação das interações químicas mais estáveis alvo-ligante entre proteínas relacionadas às vias comumente ativas na resistência à insulina e inflamação, importantes para a fisiopatologia da Doença de Alzheimer e moléculas de ácidos graxos presentes na andiroba e no jambu selecionados após revisão na literatura.

METODOLOGIA:

A seleção das proteínas-alvo, bem como dos compostos lipídicos presentes na andiroba e no jambu foi realizada considerando-se trabalhos publicados presentes nas principais bases de dados científicas (PubMed, Science Direct, Scielo, Google Scholar, Lilacs e CAPES). Não houveram restrições quanto ao tipo de trabalho publicado. A seleção dos trabalhos para análise foi feita de acordo com informações presentes no título e/ou resumo. A seleção dos compostos lipídicos de interesse foi feita considerando-se a maior recorrência das moléculas nos trabalhos analisados, bem como maior abundância relativa nas espécies em estudo.

Para a busca e seleção das vias de sinalização relacionadas à Doença de Alzheimer e proteínas de interesse, foram avaliados apenas majoritariamente revisões e revisões sistemáticas recentes, com no máximo 5 anos após a publicação. A seleção das vias de sinalização e proteínas de interesse levou em consideração a recorrência das mesmas nos trabalhos; a relevância das vias e proteínas na fisiopatologia da DA, além da existência de estudos com Docking Molecular envolvendo as proteínas em análise.

Para realização da docagem molecular, as estruturas 3D das proteínas de interesse selecionadas foram obtidas no Protein Data Bank (https://www.rcsb.org/) no formato pdb. Foram selecionadas estruturas atualizadas com resolução superior a 2.0 Å e que de preferência foram indicadas em trabalhos publicados com docking molecular. Em seguida, com auxílio do software AutoDock em sua versão 4.2, as estruturas das proteínas selecionadas foram preparadas (com geração de arquivo .pdbqt) individualmente para a docagem com os ligantes. Assim, foram removidas moléculas de água circundantes; íons; heteroátomos e pequenos ligantes ou inibidores que por ventura tenham vindo com a estrutura baixada do PDB. Possíveis átomos faltantes foram identificados e reparados, bem como hidrogênios polares foram acrescentados às estruturas e as cargas de Kollman foram distribuídas). Ademais, os sítios ativos de cada proteína foram localizados com auxílio do site PrankWeb (https://prankweb.cz/) e as coordenadas espaciais (eixos x, y e z) do centróide do cubo que representa cada sítio (denominado GridBox) foram calculadas.

Em paralelo, as estruturas 3D dos compostos lipídicos selecionados (ligantes) foram baixadas do site PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) e preparadas no AutoDock (identificação do nó rotacional bem como das áreas de torção da molécula).

Após término dessas etapas, foi realizada a docagem molecular propriamente dita, considerando, para fins de simplificação, a proteína como componente fixado e cada ligante móvel aplicando-se o algoritmo Lamarckiano de predição de múltiplas conformações de ligação. Foram analisadas 50 conformações distintas possíveis para cada interação proteína-ligante. Dentre os resultados das análises, foram considerados os parâmetros energia de ligação; constante de inibição; comprimento e quantidade de ligações de hidrogênio formadas. A conformação escolhida, aquela mais representativa e estável, apresentou a menor energia de ligação dentro do maior *cluster* de conformações (grupo de runs/poses). As estruturas selecionadas foram ainda salvas no formato .pdbqt e foram obtidas as representações 2D e 3D das interações mais relevantes com auxílio dos softwares LigPlot e Pymol, respectivamente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Seleção dos compostos lipídicos derivados da andiroba e jambu

Dentre os compostos lipídicos encontrados na andiroba, podem ser citados os seguintes ácidos graxos: ácido láurico (C12:0), ácido mirístico (C14:0), ácido palmítico (C16:0), ácido palmitoleico (C16:1), ácido margárico (C17:0), ácido esteárico (C18:0), ácido oleico (C18:1), ácido linoleico (C18:2), ácido linolênico (C18:3), ácido eicosanoico (C20:0), ácido gondoico (C20:1), ácido beénico (C22:0), ácido lignocérico (C24:0).

Já no jambu, foram encontrados os seguintes ácidos graxos: ácido láurico (C12:0), ácido mirístico (C14:0), ácido palmítico (C16:0), ácido palmitoleico (C16:1), ácido esteárico (C18:0), ácido oleico (C18:1), ácido linoleico (C18:2), ácido linolênico (C18:3), ácido eicosanóico (C20:0), ácido eicosatetraenoico (C20:4), ácido beénico (C22:0) e ácido lignocérico (C24:0).

Inicialmente, foram selecionados os seguintes ácidos graxos como ligantes: ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido linoléico, ácido linolênico, ácido palmitoleico e ácido eicosanóico. Entretanto, após buscas adicionais na literatura acerca dos possíveis mecanismos biológicos associados a cada uma das moléculas, foram selecionados os seguintes compostos: ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolênico e ácido palmitoleico (**tabela 1**), por estarem relacionados a mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes. (15–20) O ácido eicosanóico foi excluído pela ausência de trabalhos relacionados a esses mecanismos de interesse e os demais ácidos não foram selecionados por estarem envolvidos em vias opostas. (15,21–23)

Tabela 1. Compostos lipídicos selecionados, encontrados na andiroba e no jambu, juntamente com as abundâncias relativas.

Composto	Abundância relativa no óleo da semente (%) da andiroba (Carapa guianensis)	Abundância relativa no óleo da semente (%) do jambu (Acmella oleracea)
Ácido palmitoleico (C16:1)	0,95	0,93
Ácido oleico (C18:1)	48,44	8,72
Ácido linoleico (C18:2)	10,29	19 - 56,37
Ácido linolênico (C18:3)	0,25	0,72 – 53

Seleção das vias de sinalização relacionadas à DA e proteínas de interesse

Em concordância com os objetivos do presente projeto, acerca da relação entre obesidade e cognição, escolheu-se a DA como doença modelo, tendo-se em vista a importância de mecanismos ligados à inflamação e desbalanço energético com resistência à insulina (comuns na obesidade) na fisiopatologia da DA, conforme destacado anteriormente.

Nesse contexto inflamatório da DA, destaca-se a importância das vias de sinalização ativadas por citocinas pró-inflamatórias como TNF-α e NF-κB, que levam em última instância à morte neuronal, disfunção sináptica, gliose e

ativação indireta de vias comumente envolvidas na fisiopatologia da DA como a hiperfosforilação da Tau e acúmulo de placas beta-amiloides. (24–27)

Assim, considerando-se esse contexto inflamatório, foram selecionadas as seguintes proteínas-alvo: ácido graxo translocase (CD36); receptor do fator de necrose tumoral 1 (TNFR1); receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPARγ); calpaína; C-Jun n-terminal quinase (JNK) e proteína associada ao crescimento 43 (GAP43). Em virtude do fato dos compostos bioativos selecionados serem moléculas relativamente grandes, foram selecionados estrategicamente alguns receptores de membrana plasmática que poderiam ser alvos de tais compostos que dificilmente seriam internalizados pela célula. Adicionalmente, considerando-se o contexto das vias de sinalização que medeiam os efeitos da resistência à insulina na fisiopatologia da DA, foram selecionadas proteínas envolvidas nas vias da PI3K e GSK3β. A **tabela 2** apresenta a relação dos mecanismos relacionados a cada uma das proteínas selecionadas.

Tabela 2. Proteínas selecionadas relacionadas a vias de sinalização da DA relacionadas à inflamação.

Proteína	Estrutura PDB	Mecanismo
CD36	5LGD	Receptor de membrana relacionado ao transporte de lipídios para o interior da célula. Diretamente ligado à ativação da proteína PPARγ. No contexto da DA, acredita-se que a mesma estaria envolvida na redução da ativação da micróglia e neuroinflamação. (28,29)
PPARγ	2ZNP	Proteína envolvida em diversos processos relacionados ao DA, capaz de atenuar a resistência à insulina através da inibição da proteína PI3K; regula negativamente a proteína GSK3β, levando à redução da hiperfosforilação da proteína Tau, ativação de astrócitos, menor liberação de citocinas pró-inflamatórias e neuroinflamação. (30–33)
TNFR1	7KP8	Receptor de membrana do TNF-α capaz de ativar importantes vias relacionadas à apoptose neuronal (ativação indireta da caspase 8) e neuroinflamação. O TNFR1 ativa indiretamente a proteína JNK, envolvida na fisiopatologia da DA. (34–36)
Calpaína	6BKJ	Proteína envolvida em vias relacionadas ao equilíbrio intracelular do cálcio. O acúmulo intracelular desse cátion em decorrência do estresse oxidativo leva à hiperativação de diversas proteínas, ativando vias envolvidas na produção de placas beta-amiloides via BACE-1. (37,38)
JNK	2NO3	Proteína envolvida na via do TNF-α, mediadora da produção de placas beta-amiloides e maturação de emaranhados neurofibrilares. A JNK é capaz de levar à disfunção sináptica e consequente morte neuronal ocasionando déficits cognitivos e de memória. (39–41)
GAP43	4E53	Fator de crescimento astrocitário cuja produção é dependente da presença de citocinas pró-inflamatórias. O acúmulo de GAP43 leva à ativação astrocitária e microglial, prejudicando o ambiente neuronal – resultando em apoptose e neuroinflamação. (42,43)
GSK3β	2O5K	Dado o papel da GSK3β, anteriormente descrito, no contexto da degeneração, a inibição da mesma poderia prevenir a ocorrência da hiperfosforilação da Tau e outros mecanismos biológicos na DA. (44).
CDK5	7VDR	Quinase ativada na resistência à insulina e estresse oxidativo. Capaz de fosforilar proteínas relacionadas à síntese de beta-amiloide como a STT3 que ativa a BACE-1 e fosforilação da Tau. (45–49).
PTP1B	1NWL	Regula negativamente a via de sinalização da insulina corroborando para a redução da resistência à insulina e inativação da via mediada pela AKT. (50)
PTEN	7JUL	Capaz de prevenir a ativação da via PI3K/AKT, preservando a função sináptica e cognição. Mutações na mesma estão relacionadas ao aumento do risco de desenvolvimento da DA. (51,52)
BACE1	3BUH	É capaz de produzir a proteína beta-amiloide a partir da clivagem da proteína precursora de amilóide. (53,54)
STAT3	4E68	Ativadora direta da BACE-1. Dessa forma, a inibição da STAT3 seria capaz de reduzir a formação de beta amilóide. (45,55)

Docking molecular

Foram realizadas análises de docking molecular para cada uma das proteínas das vias relacionadas à fisiopatologia da Doença de Alzheimer e os quatro ácidos graxos selecionados. Nesse sentido, os valores de energia de ligação (em kcal/mol) de cada um dos complexos proteína-ligante foram agrupados em um *heatmap*, onde as tonalidades mais claras indicam as maiores energias de ligação (menos negativas) e as tonalidades mais escuras, as menores energias de ligação (mais negativas e portanto mais possíveis de ocorrerem), conforme **figura 1**.

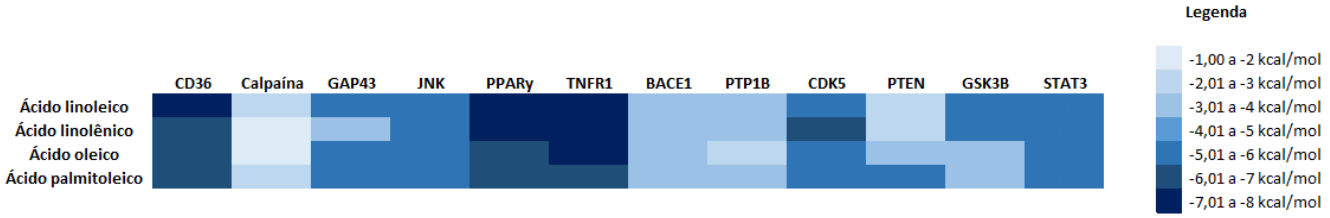

Figura 1. *Heatmap* das energias de ligação obtidas a partir do Docking molecular realizado entre os ácidos graxos selecionados (eixo y) e as proteínas (eixo x).

A menor energia de ligação foi alcançada na docagem realizada entre a proteína CD36 e o ligante ácido linoleico (-7,61 kcal/mol). Cabe destacar ainda que as interações entre todos os ligantes selecionados e a proteína TNFR1 apresentaram valores de energia de ligação significativamente pequenos, entre -7,41 para o ácido linoleico e -6,45 para o ácido palmitoleico. Nossos valores de energia de ligação das interações entre os ácidos graxos em estudo e a proteína TNFR1 mostraram-se relativamente próximas à energia de ligação da proteína TNFR1 com seu inibidor padrão Antagonista III do TNF-α - R7050 (PubChem CID: 1486608) (-8,95 kcal/mol). Verificou-se ainda que todos os ligantes analisados interagiram relativamente bem (tons mais escuros de azul) com a proteína PPARγ, com valores de energia de ligação entre -7,24 (ácido linoleico) e -6,52 (ácido palmitoleico). Observou-se ainda que todos os ligantes selecionados interagiram moderadamente bem com as proteínas CDK5 e STAT3 (energias de ligação entre -5,26 a 5,94 kcal/mol). Por outro lado, observou-se que nenhum ligante interagiu bem com a proteína calpaína. As interações entre todos os ligantes selecionados e as proteínas BACE1 e PTP1B apresentaram ainda energias de ligação moderadamente elevadas.

Assim, tendo em vista o baixo gasto energético necessário para a formação das ligações destacadas, tem-se que as mesmas são potencialmente prováveis de ocorrerem naturalmente (56) , o que caracteriza o possível efeito de todos os ácidos graxos em estudo sobre o receptor TNFR1 e sobre a proteína PPARγ. Apesar da menor energia de ligação estar entre o ácido linoleico e a proteína CD36, tal achado está dentro do esperado, uma vez que a proteína em questão tem entre suas principais funções o transporte de ácidos graxos para o interior da célula, visto que tratam-se de moléculas grandes. Desta forma, tais achados da docagem molecular são condizentes com a realidade e serviram para validar a metodologia realizada. Ademais, tem-se reportado na literatura acerca das ligações entre os ácidos graxos e a proteína PPARγ, na regulação da lipogênese celular (30-33).

Interessantemente, todos os ácidos graxos avaliados apresentaram baixas energias de ligação com o receptor 1 de TNF-α (TNFR1). No caso dos ácidos linoleico verificou-se, por meio da visualização 2D e 3D (**figura 2**) da interação proteína-ligante, a formação de ligação de hidrogênio entre a hidroxila dos ácidos linoleico e linolênico (ligantes com menores energias de ligação) e o oxigênio da carbonila do resíduo Tyr-150. Adicionalmente, a conformação do ácido linolênico favoreceu ainda a formação de outra ligação de hidrogênio entre a carbonila do ácido graxo e o resíduo Ser-60 da proteína.

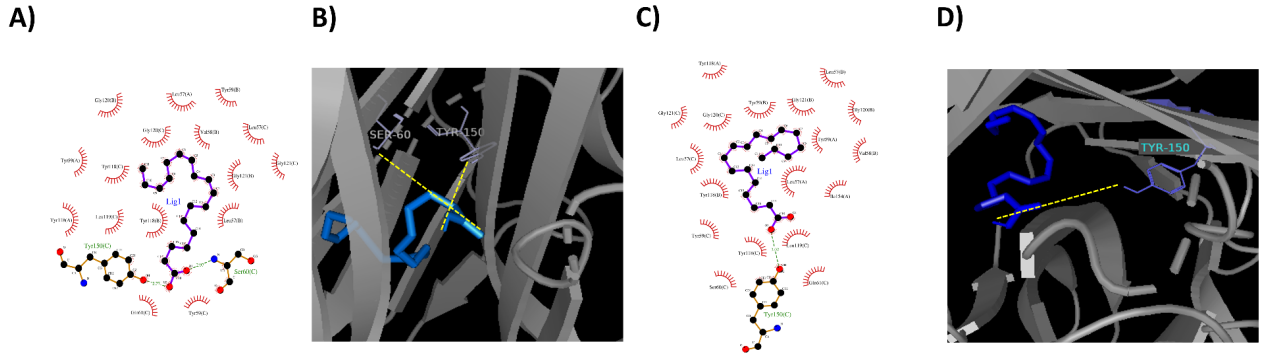

Figura 2. Representações 2D e 3D da interação entre a proteína TNFR1 com os ácidos linolênico (energia de ligação de -7,41 kcal/mol) e ácido linoleico (energia de ligação de -7,07 kcal/mol). **A)** e **B)** correspondem às representações 2D e 3D, respectivamente, das interações TNFR1-ácido linolênico (destacadas em amarelo estão as ligações de H entre o ácido graxo e os resíduos Ser-60 e Tyr-150 da proteína). **C)** e **D)** correspondem às representações 2D e 3D, respectivamente, das interações TNFR1-ácido linoleico (destacadas em amarelo está a ligação de H entre o ácido graxo e o resíduo Tyr-150 da proteína).

CONCLUSÃO

A neuroinflamação é atualmente um dos fatores que juntamente com o acúmulo de placas beta-amiloides, contribui grandemente para a perda neuronal, característica na Doença de Alzheimer, por exemplo. Nesse contexto, a busca por compostos naturais capazes de modular vias pró-inflamatórias celulares é de extrema relevância e urgência. Os ácidos graxos comumente encontrados na dieta vem sendo estudados principalmente quanto aos seus potenciais efeitos anti-inflamatórios.

Por meio de uma ampla revisão da literatura foram selecionados alguns ácidos graxos presentes no óleo das sementes das espécies vegetais andiroba e jambu, bem como proteínas relacionadas à fisiopatologia da Doença de Alzheimer fazendo-se a análise dos complexos proteína-ligante por meio de docagem molecular. Inicialmente foi possível validar a metodologia realizada através da análise dos resultados das interações com proteínas que estão envolvidas na lipogênese e quebra dos ácidos graxos (PPARγ e CD36, respectivamente). Observou-se ainda que todos os ligantes selecionados interagiram moderadamente bem com as proteínas CDK5 e STAT3, relacionadas à fisiopatologia da Doença de Alzheimer. Por outro lado, observou-se que nenhum ligante interagiu bem com a proteína calpaína. As interações entre todos os ligantes selecionados e as proteínas BACE1 e PTP1B apresentaram ainda energias de ligação moderadamente elevadas. Interessantemente, verificou-se que todos os ácidos graxos estudados, principalmente os ácidos linolênico e linoleico interagiram bem com o receptor 1 de TNF (TNFR1), através de ligações de hidrogênio com os resíduos Ser-60 e Tyr-150 da proteína. Dessa forma, os ácidos graxos avaliados se apresentaram como potenciais candidatos a inibidores da proteína TNFR1, contribuindo para a modulação da neuroinflamação.

BIBLIOGRAFIA

1. van de Sande-Lee S, Velloso LA. [Hypothalamic dysfunction in obesity]. Arq Bras Endocrinol Metabol. agosto de 2012;56(6):341–50.
2. Rodrigues AM, Suplicy HL, Radominski RB. Neuroendocrine control of food intake: implications in the genesis of obesity. Arq Bras Endocrinol Metab. 1º de agosto de 2003;47(4):398–409.
3. Budak E, Fernández Sánchez M, Bellver J, Cerveró A, Simón C, Pellicer A. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. Fertil Steril. junho de 2006;85(6):1563–81.
4. Hernandez F, Lucas JJ, Avila J. GSK3 and tau: two convergence points in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2013;33 Suppl 1:S141-144.
5. Hooper C, Killick R, Lovestone S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. J Neurochem. março de 2008;104(6):1433–9.
6. Lee J, Kim M-S. The role of GSK3 in glucose homeostasis and the development of insulin resistance. Diabetes Res Clin Pract. setembro de 2007;77 Suppl 1:S49-57.
7. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. Arch Med Sci. junho de 2017;13(4):851–63.
8. Verdile G, Keane KN, Cruzat VF, Medic S, Sabale M, Rowles J, et al. Inflammation and Oxidative Stress: The Molecular Connectivity between Insulin

Resistance, Obesity, and Alzheimer's Disease. Mediators Inflamm. 2015;2015:105828.
9. Neves DA. Chemical characterization, determination of the presence of polycyclic aromatic hidrocarbon, and evaluation of the effect of the boiling process in chemical composition, antioxidant capacity and antimicrobial activity of jambu (Acmella oleracea(L.) R.K. Jansen) : Caracterização química, determinação da presença de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, e avaliação do efeito do cozimento na composição química, capacidade antioxidante e atividade antimicrobiana do jambu (Acmella oleracea(L.) R.K. Jansen). 2018.
10. Henriques M das G, Penido C. The therapeutic properties of Carapa guianensis. Curr Pharm Des. 2014;20(6):850–6.
11. Menchaca TM, Juárez-Portilla C, Zepeda RC. Past, Present, and Future of Molecular Docking [Internet]. Drug Discovery and Development - New Advances. IntechOpen; 2020 [citado 3 de março de 2022]. Disponível em: https://www.intechopen.com/chapters/70982
12. Araujo-Lima CF, Fernandes AS, Gomes EM, Oliveira LL, Macedo AF, Antoniassi R, et al. Antioxidant Activity and Genotoxic Assessment of Crabwood (Andiroba, Carapa guianensis Aublet) Seed Oils. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2 de maio de 2018;2018:e3246719.
13. Milhomem-Paixão SSR, Fascineli ML, Roll MM, Longo JPF, Azevedo RB, Pieczarka JC, et al. The lipidome, genotoxicity, hematotoxicity and antioxidant properties of andiroba oil from the Brazilian Amazon. Genet Mol Biol. 13 de maio de 2016;39:248–56.
14. Nascimento GO, Souza DP, Santos AS, Batista JF, Rathinasabapathi B, Gagliardi PR, et al. Lipidomic profiles from seed oil of Carapa guianensis Aubl. and Carapa vasquezii Kenfack and implications for the control of phytopathogenic fungi. Industrial Crops and Products. 1· de março de 2019;129:67–73.
15. Palomer X, Pizarro-Delgado J, Barroso E, Vázquez-Carrera M. Palmitic and Oleic Acid: The Yin and Yang of Fatty Acids in Type 2 Diabetes Mellitus. Trends Endocrinol Metab. março de 2018;29(3):178–90.
16. de Souza CO, Vannice GK, Rosa Neto JC, Calder PC. Is Palmitoleic Acid a Plausible Nonpharmacological Strategy to Prevent or Control Chronic Metabolic and Inflammatory Disorders? Mol Nutr Food Res. janeiro de 2018;62(1).
17. Souza CO, Teixeira AAS, Biondo LA, Silveira LS, de Souza Breda CN, Braga TT, et al. Palmitoleic acid reduces high fat diet-induced liver inflammation by promoting PPAR-γ-independent M2a polarization of myeloid cells. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids. outubro de 2020;1865(10):158776.
18. Chen X, Li L, Liu X, Luo R, Liao G, Li L, et al. Oleic acid protects saturated fatty acid mediated lipotoxicity in hepatocytes and rat of non-alcoholic steatohepatitis. Life Sci. 15 de junho de 2018;203:291–304.
19. Tu TH, Kim H, Yang S, Kim JK, Kim JG. Linoleic acid rescues microglia inflammation triggered by saturated fatty acid. Biochem Biophys Res Commun. 21 de maio de 2019;513(1):201–6.
20. Lee AY, Lee MH, Lee S, Cho EJ. Neuroprotective Effect of Alpha-Linolenic Acid against Aβ-Mediated Inflammatory Responses in C6 Glial Cell. J Agric Food Chem. 16 de maio de 2018;66(19):4853–61.
21. Miao H, Chen L, Hao L, Zhang X, Chen Y, Ruan Z, et al. Stearic acid induces proinflammatory cytokine production partly through activation of lactate-HIF1α pathway in chondrocytes. Sci Rep. 14 de agosto de 2015;5:13092.
22. Eguchi K, Manabe I, Oishi-Tanaka Y, Ohsugi M, Kono N, Ogata F, et al. Saturated fatty acid and TLR signaling link β cell dysfunction and islet inflammation. Cell Metab. 4 de abril de 2012;15(4):518–33.
23. Anderson EK, Hill AA, Hasty AH. Stearic Acid Accumulation in Macrophages Induces Toll-Like Receptor 4/2-Independent Inflammation Leading to Endoplasmic Reticulum Stress–Mediated Apoptosis. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. julho de 2012;32(7):1687–95.
24. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement (N Y). 6 de setembro de 2018;4:575–90.
25. Kocahan S, Doğan Z. Mechanisms of Alzheimer's Disease Pathogenesis and Prevention: The Brain, Neural Pathology, N-methyl-D-aspartate Receptors, Tau Protein and Other Risk Factors. Clin Psychopharmacol Neurosci. fevereiro de 2017;15(1):1–8.
26. Jones SV, Kounatidis I. Nuclear Factor-Kappa B and Alzheimer Disease, Unifying Genetic and Environmental Risk Factors from Cell to Humans. Front Immunol. 11 de dezembro de 2017;8:1805.
27. Pozniak PD, White MK, Khalili K. TNF-α/NF-κB signaling in the CNS: possible connection to EPHB2. J Neuroimmune Pharmacol. março de 2014;9(2):133–41.
28. Xu S, Jay A, Brunaldi K, Huang N, Hamilton JA. CD36 enhances fatty acid uptake by increasing the rate of intracellular esterification but not transport across the plasma membrane. Biochemistry. 15 de outubro de 2013;52(41):7254–61.
29. Dobri A-M, Dudău M, Enciu A-M, Hinescu ME. CD36 in Alzheimer's Disease: An Overview of Molecular Mechanisms and Therapeutic Targeting. Neuroscience. 15 de janeiro de 2021;453:301–11.
30. Khan MA, Alam Q, Haque A, Ashafaq M, Khan MJ, Ashraf GM, et al. Current Progress on Peroxisome Proliferator-activated Receptor Gamma Agonist as an Emerging Therapeutic Approach for the Treatment of Alzheimer's Disease: An Update. Curr Neuropharmacol. 2019;17(3):232–46.
31. Heneka MT, Reyes-Irisarri E, Hüll M, Kummer MP. Impact and Therapeutic Potential of PPARs in Alzheimer's Disease. Curr Neuropharmacol. dezembro de 2011;9(4):643–50.
32. Mazumder M, Ponnan P, Das U, Gourinath S, Khan HA, Yang J, et al. Investigations on Binding Pattern of Kinase Inhibitors with PPARγ: Molecular Docking, Molecular Dynamic Simulations, and Free Energy Calculation Studies. PPAR Res. 2017;2017:6397836.
. Nath V, Agrawal R, Kumar V. Structure based docking and molecular dynamics studies: Peroxisome proliferator-activated receptors -α/γ dual agonists for treatment of metabolic disorders. J Biomol Struct Dyn. fevereiro de 2020;38(2):511–23.
. Ortí-Casañ N, Wu Y, Naudé PJW, De Deyn PP, Zuhorn IS, Eisel ULM. Targeting TNFR2 as a Novel Therapeutic Strategy for Alzheimer's Disease. Front Neurosci. 2019;13:49.
. Hassan M, Zahid S, Alashwal H, Kloczkowski A, Moustafa AA. Mechanistic insights into TNFR1/MADD death domains in Alzheimer's disease through conformational molecular dynamic analysis. Sci Rep. 10 de junho de 2021;11(1):12256.
36. Steeland S, Gorlé N, Vandendriessche C, Balusu S, Brkic M, Van Cauwenberghe C, et al. Counteracting the effects of TNF receptor-1 has therapeutic potential in Alzheimer's disease. EMBO Mol Med. abril de 2018;10(4):e8300.
37. Mahaman YAR, Huang F, Kessete Afewerky H, Maibouge TMS, Ghose B, Wang X. Involvement of calpain in the neuropathogenesis of Alzheimer's disease. Med Res Rev. março de 2019;39(2):608–30.
38. Ahmad F, Das D, Kommaddi RP, Diwakar L, Gowaikar R, Rupanagudi KV, et al. Isoform-specific hyperactivation of calpain-2 occurs presymptomatically at the synapse in Alzheimer's disease mice and correlates with memory deficits in human subjects. Sci Rep. 3 de setembro de 2018;8(1):13119.
39. Yarza R, Vela S, Solas M, Ramirez MJ. c-Jun N-terminal Kinase (JNK) Signaling as a Therapeutic Target for Alzheimer's Disease. Front Pharmacol. 2015;6:321.
40. Sclip A, Tozzi A, Abaza A, Cardinetti D, Colombo I, Calabresi P, et al. c-Jun N-terminal kinase has a key role in Alzheimer disease synaptic dysfunction in vivo. Cell Death Dis. janeiro de 2014;5(1):e1019–e1019.
41. Meenakumari K, Bupesh G. Molecular docking of C-Jun-N-Terminal Kinase (Jnk) with amino-pyrimidine derivatives. Bioinformation. 30 de junho de 2020;16(6):462–7.
42. Sharma A, Kazim SF, Larson CS, Ramakrishnan A, Gray JD, McEwen BS, et al. Divergent roles of astrocytic versus neuronal EAAT2 deficiency on cognition and overlap with aging and Alzheimer's molecular signatures. Proc Natl Acad Sci U S A. 22 de outubro de 2019;116(43):21800–11.
43. Sandelius Å, Portelius E, Källén Å, Zetterberg H, Rot U, Olsson B, et al. Elevated CSF GAP-43 is Alzheimer's disease specific and associated with tau and amyloid pathology. Alzheimers Dement. janeiro de 2019;15(1):55–64.
44. Elangovan ND, Dhanabalan AK, Gunasekaran K, Kandimalla R, Sankarganesh D. Screening of potential drug for Alzheimer's disease: a computational study with GSK-3 β inhibition through virtual screening, docking, and molecular dynamics simulation. J Biomol Struct Dyn. novembro de 2021;39(18):7065–79.
45. Allnutt AB, Waters AK, Kesari S, Yenugonda VM. Physiological and Pathological Roles of Cdk5: Potential Directions for Therapeutic Targeting in Neurodegenerative Disease. ACS Chem Neurosci. 6 de maio de 2020;11(9):1218–30.
46. Hanger DP, Anderton BH, Noble W. Tau phosphorylation: the therapeutic challenge for neurodegenerative disease. Trends Mol Med. março de 2009;15(3):112–9.
47. Liu S-L, Wang C, Jiang T, Tan L, Xing A, Yu J-T. The Role of Cdk5 in Alzheimer's Disease. Mol Neurobiol. setembro de 2016;53(7):4328–42.
48. Yang R, Jiang X, He X, Liang D, Sun S, Zhou G. Ginsenoside Rb1 Improves Cognitive Impairment Induced by Insulin Resistance through Cdk5/p35-NMDAR-IDE Pathway. Biomed Res Int. 2020;2020:3905719.
49. Manglani K, Dey CS. CDK5 inhibition improves glucose uptake in insulin-resistant neuronal cells via ERK1/2 pathway. Cell Biol Int. março de 2022;46(3):488–97.
50. Jung HA, Bhakta HK, Min B-S, Choi JS. Fucosterol activates the insulin signaling pathway in insulin resistant HepG2 cells via inhibiting PTP1B. Arch Pharm Res. outubro de 2016;39(10):1454–64.
51. Cui W, Wang S, Wang Z, Wang Z, Sun C, Zhang Y. Inhibition of PTEN Attenuates Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis via Activation of PI3K/AKT Pathway in Alzheimer's Disease. Neurochem Res. novembro de 2017;42(11):3052–60.
52. Matsuda S, Nakagawa Y, Tsuji A, Kitagishi Y, Nakanishi A, Murai T. Implications of PI3K/AKT/PTEN Signaling on Superoxide Dismutases Expression and in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. Diseases. 20 de abril de 2018;6(2):E28.
53. Lauretti E, Dincer O, Praticò D. Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. maio de 2020;1867(5):118664.
54. Murphy MP, LeVine H. Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. J Alzheimers Dis. 2010;19(1):311–23.
55. Mehla J, Singh I, Diwan D, Nelson JW, Lawrence M, Lee E, et al. STAT3 inhibitor mitigates cerebral amyloid angiopathy and parenchymal amyloid plaques while improving cognitive functions and brain networks. Acta Neuropathologica Communications. 15 de dezembro de 2021;9(1):193.
56. Du X, Li Y, Xia YL, Ai SM, Liang J, Sang P, et al. Insights into Protein–Ligand Interactions: Mechanisms, Models, and Methods. Int J Mol Sci. 26 de janeiro de 2016;17(2):144.