

ANÁLISE *IN SILICO* E *IN VITRO* DE SELENO-INDÓIS: UMA PROMISSORA CLASSE DE COMPOSTOS COM EFEITO ANTIDEPRESSIVO E ANTIOXIDANTE

ANGELA MARIA CASARIL¹; BEATRIZ VIEIRA²; EDER J. LENARDÃO², LUCIELLI SAVEGNAGO¹

¹*Universidade Federal de Pelotas – Grupo de Pesquisa em Neurobiotecnologia – angela.casaril@gmail.com; luciellisavegnago@yahoo.com.br*

²*Universidade Federal de Pelotas – Laboratório de Síntese Orgânica Limpa – biamvieira14@hotmail.com*

1. INTRODUÇÃO

A depressão é a principal desordem psiquiátrica que leva a incapacidade em todo o mundo, afetando atualmente 350 milhões de pessoas de todas as idades (WHO, 2012). A patofisiologia dessa doença ainda não está completamente elucidada, mas acredita-se que a depressão está relacionada com a redução da disponibilidade dos neurotransmissores monoaminérgicos (KRISHNAN et al., 2008) juntamente com um desequilíbrio no sistema antioxidante (PANDYA et al., 2013). Uma das alternativas atuais para o tratamento da depressão é o uso de medicamentos inibidores das enzimas monoamina oxidases (MAO) (FINBERG, 2014). Os inibidores seletivos da MAO-A tem sido amplamente usados no tratamento da depressão, enquanto que inibidores da MAO-B auxiliam no tratamento da doença de Parkinson e Alzheimer (BINDA, et al., 2012; FINBERG, 2014). Entretanto, o tratamento atual para a depressão não controla efetivamente os sintomas, além de causar alguns efeitos adversos (WARD, et al.; 2010).

Os compostos orgânicos de selênio tem se destacado por apresentarem ação antioxidante (MARTINEZ, et al., 2015) e antidepressiva (DONATO, et al., 2013; VICTORIA, et al., 2014). Similarmente, os indóis constituem uma classe importante de moléculas bioativas, encontrados por exemplo na estrutura do neurotransmissor serotonina (BISWAL et al., 2012). Assim, a síntese de compostos contendo selênio e indóis é uma interessante área de pesquisa, já que a combinação de duas ou mais porções bioativas em uma única molécula é uma estratégia relevante para o desenvolvimento de novos compostos promissores (MARTINEZ et al., 2015).

Recentemente, a docagem molecular *in silico* tem sido extensivamente utilizado como uma importante ferramenta para avaliar interações envolvendo ligantes e receptores, afim de reduzir custos e realizar uma triagem inicial de compostos antes de partir para estudos *in vitro* e *in vivo* (RONCAGLIONI et al., 2008). Nesse sentido, o objetivo do presente trabalho foi o de analisar a atividade *in silico* dos seleno-indóis na modulação das enzimas MAO-A e MAO-B, juntamente com a avaliação *in vitro* do potencial antioxidante dos compostos.

2. METODOLOGIA

2.1. Compostos orgânico de selênio

Os seleno-indóis utilizados no estudo (Figura 1) foram sintetizados no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa da Universidade Federal de Pelotas.

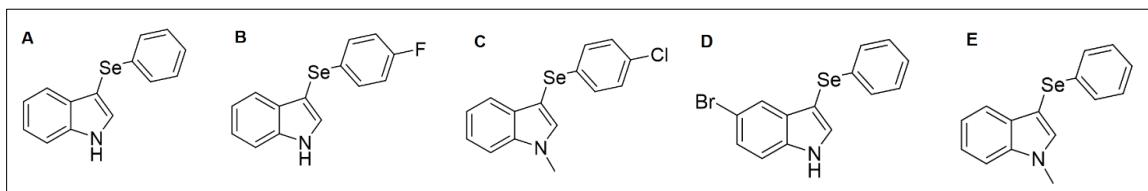


Figura 1. Estrutura química dos seleno-indóis

2.2. Docagem Molecular

As estruturas cristalográficas da MAO-A (2BXR) e MAO-B (1OJ9) foram obtidas do Protein Data Bank (PDB) e usadas para todas as simulações *in silico* com o AutoDock Vina (Trott et al., 2010). Para a análise das interações entre ligante e receptor, o grid map foi especificamente calculado para cada proteína com base no seu sítio ativo. Para MAO-A, utilizou-se uma caixa de 63 x 52 x 55, englobando os resíduos de aminoácidos Tyr407, Tyr444, Lys305 e Ile335; e para a MAO-B, a caixa de 58 x 60 x 52 cercou os resíduos Tyr326, Tyr398, Tyr435 e Leu171 (GEHA et al., 2002). Como resultado, obteve-se as melhores conformações do complexo proteína-ligante, indicando os valores de energia de ligação ΔG em kcal/mol, a qual é liberada quando o ligante interage com o receptor e que serve para avaliar a estabilidade do complexo.

2.3. Potencial Redutor do íon férrico (FRAP)

O ensaio FRAP foi realizado de acordo com o método de STRATIL et al., 2006, o qual é usado para media a capacidade redutora dos compostos. Diferentes concentrações (10 - 500 μ M) dos seleno-indóis (diluídos em dimetilsulfóxido) e o reagente FRAP foram adicionados em cada amostra, e a mistura foi incubada a 37°C por 40 minutos no escuro. A absorbância da solução resultante foi medida espectrofotometricamente a 593 nm.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo sugere que a classe de compostos seleno-indóis pode ser promissora para o tratamento da depressão, tendo maior afinidade de ligação e inibição com a MAO-A (**C>B>A>E>D**) que com a MAO-B (**C>A>D>E>B**), como indicado na Tabela 1. Sabe-se que a MAO-A metaboliza principalmente a serotonina (FINBERG, 2014), o que justifica a maior afinidade dos seleno-indóis com essa isoforma, como demonstrado pela docagem. Além disso, inibidores seletivos da MAO-A são mais eficientes como antidepressivos do que inibidores seletivos da MAO-B, uma vez que menores concentrações são necessárias para manter o baixo metabolismo da serotonina (FIBERG, 2014).

Tabela 1. Valores de energia de ligação (ΔG) da interação entre seleno-indóis e o sítio de ligação da MAO-A e MAO-B.

	ΔG_b (kcal/mol)	
Composto	MAO-A	MAO-B

A	-7.6	-6.4
B	-8.0	-5.8
C	-8.5	-6.6
D	-6.5	-6.1
E	-6.9	-5.9

Considerando-se os resultados da análise de docagem molecular, os três melhores compostos (**A**, **B** e **C**) foram selecionados para análise *in vitro* do seu potencial antioxidante através do ensaio FRAP. Como representado na Figura 2, os seleno-indóis apresentaram excelente efeito redutor em todas as concentrações testadas, quando comparados ao grupo controle. Diversos estudos tem comprovado que a suplementação com antioxidantes é bastante eficiente para o tratamento da depressão, uma vez que essas moléculas causam poucos efeitos colaterais podendo ser mais benéficas do que antidepressivos existentes no mercado. (PANDYA, et al., 2013).

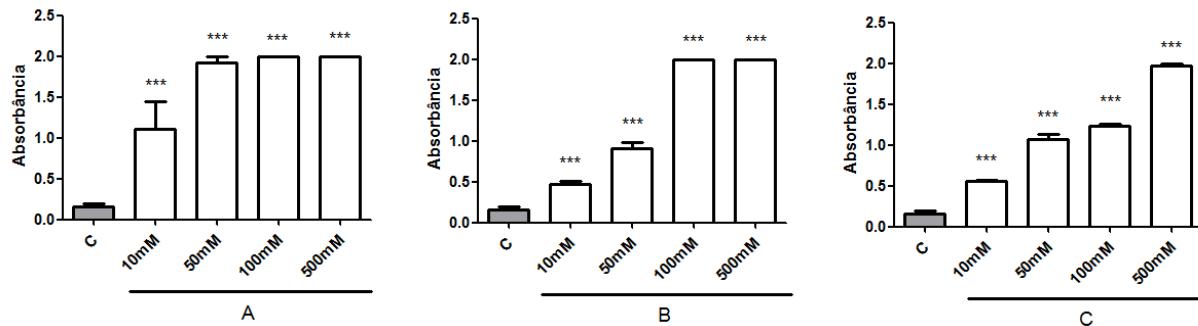


Figura 2. Potencial redutor do íon férrico dos seleno-indóis A, B e C. Dados são apresentados como média \pm S.D (n=3). ***p < 0.001, comparado com o grupo controle.

Recentemente tem-se sugerido que composto antidepressivos exercem seus efeitos farmacológicos por apresentarem propriedades antioxidantes. (BEHR et al., 2012). Interessantemente, compostos contendo átomos de halogêneos tendem a possuir boa absorção oral, penetração na pele e permeabilidade em membranas (JOSE et al., 2014), evidenciando-se que o composto **C** pode ser uma molécula promissora para o tratamento da depressão.

4. CONCLUSÕES

Considerando-se a boa energia de ligação dos seleno-indóis calculada pelo AutoDock Vina juntamente com o efeito antioxidante no ensaio FRAP, os compostos **A**, **B** e **C** podem ser considerados promissores candidatos para o tratamento da depressão. Particularmente, o composto **C** mostrou a melhor interação com a subunidade α da MAO-A, o que impulsiona a iniciar estudos *in vivo* para elucidar sua atividade antidepressiva e mecanismos de ação.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEHR, G.A.; MOREIRA, J.C.F.; FREY, B.N. Preclinical and clinical evidence of antioxidant effects of antidepressant agents: implications for the pathophysiology of

- major depressive disorder. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v.2012, P.1-13, 2012.
- BINDA, C.; VINSON-NEWTON, P.; HUBÁLEK, F.; EDMONDSON, D.E.; MATTEVI, A. Structure of human monoamine oxidase B, a drug target for the treatments of neurological disorders. **Nature Structural Biology**, v.9, p.22-26, 2002.
- BISWAL, S.; SAHOO, U.; SETHY, S.; KUMAR, H.K.S.; BANERJEE, M. The molecule of diverse biological activities. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v.5 p.1-6, 2012.
- DONATO, F.; GOMES, M.G.; GOES, A.T.R.G.; SEUS, N.; ALVES, D.; JESSE, C.R. SAVEGNAGO, L. Involvement of the dopaminergic and serotonergic systems in the antidepressant-like effect caused by 4-phenyl-a-(phenylselanyl methyl)-1,2,2-triazole. **Life Sciences**, v.93, p.393-400, 2013.
- FINBERG, J.P.M. Update on the pharmacology of selective inhibitors of MAO-A and MAO-B: Focus on modulation of CNS monoamine neurotransmitter release. **Pharmacology and Therapeutics**, v.143, p.133-152, 2014.
- GEHA, R.M.; CHEN, K.; WOUTERS, J.; OOMS, F.; SHIH, J.C. Analysis of conserved active site residues in monoamine oxidase A and B and their three-dimensional molecular modelling. **The Journal of Biological Chemistry**, v.277, p.17209-17216, 2002.
- JOSE, G.; KUMARA, S.T.H.; NAGENDRAPPAA, G.; SOWMYA, H.B.V.; JASIINSKI, J.P.; MILLIKAN, S.P.; CHANDRIKA, N.; MORE, S.S.; HARISH, B.G. New polyfunctional imidazo[4,5-C]pyridine motifs: synthesis, Crystal studies, docking studies and antimicrobial evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.77, p.288-297, 2014.
- KRISHNAN, V.; NESTLER, E.J. The molecular neurobiology of depression. **Nature**, v.455, p.894-902, 2008.
- MARTINEZ, D.M.; BARCELLOS, A.M.; CASARIL, A.M.; SAVEGNAGO, L.; PERIN, G.; SCHIESSER, C.H.; CALLAGHAN, K.L.; LENARDÃO, E.J. Twice acting antioxidants: synthesis and antioxidant properties of selenium and sulphur-containing zingerone derivatives. **Tetrahedron Letters**, v.56, p.2243-2246, 2015.
- PANDYA, C.D.; HOWELL, K.R.; PILLAI, A. Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. **Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry**, v.46, p.214-223, 2013.
- RONCAGLIONI, A.; BENFENATI, E. *In silico*-aided prediction of biological properties of chemicals: oestrogen receptor-mediated effects. **Chemical Society Reviews**, v.37, p.441-450, 2008.
- STRATIL, P.; KLEJDUS, B.; KUBAN, V. Determination of total content of phenolic compounds and their antioxidant activity in vegetables – evaluation of spectrophotometric methods. **Journal of Agriculture and Food Chemistry**, v.54, p.607-616.
- Trott, O.; Olson, A.J.; AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, v.31, p.455-461, 2010.
- VICTORIA, F.N.; ANVERSA, R.; PENTEADO, F.; CASTRO, M.; LENARDÃO, E.; SAVEGNAGO, L. Antioxidant and antidepressant-like activities of semi-synthetic α-phenylseleno citronellal. **European Journal of Pharmacology**, v.742, p.131-138, 2014.
- WARD, M.; IRAZOQUI, P.P. Evolving refractory major depressive disorder diagnostic and treatment paradigms: toward closed-loop therapeutics. **Frontiers in Neuroengineering**, v.3, p.1-15, 2010.
- WHO, 2012. World Health Organization. Acessado em 15 jul.2015. Online. Disponível em: <http://www.who.int/topics/depression/en/>