

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

ANGELA MARIA CASARIL<sup>1</sup>; BEATRIZ VIEIRA<sup>2</sup>; EDER J. LENARDÃO<sup>2</sup>, LUCIELLI SAVEGNAGO<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>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).

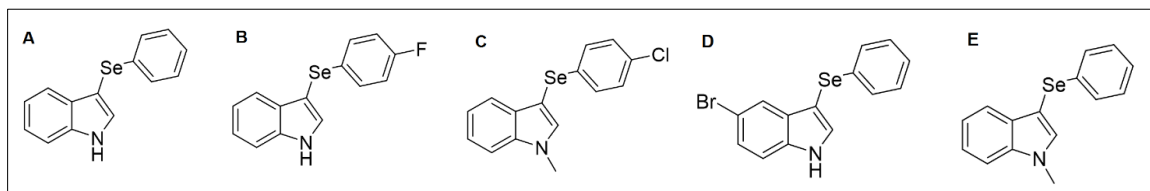
Os compostos orgânicos de selênio tem se destacado por apresentarem ação antioxidante (MARTINEZ, et al., 2015) e antidepressiva (DONATO, et al., 2013; VICTORIA, et al., 2014). Similarmente, os indóis constituem uma classe importante de moléculas bioativas, encontrados por exemplo na estrutura do neurotransmissor 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  $\Delta G$  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 medir a capacidade redutora dos compostos. Diferentes concentrações (10 - 500  $\mu$ 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

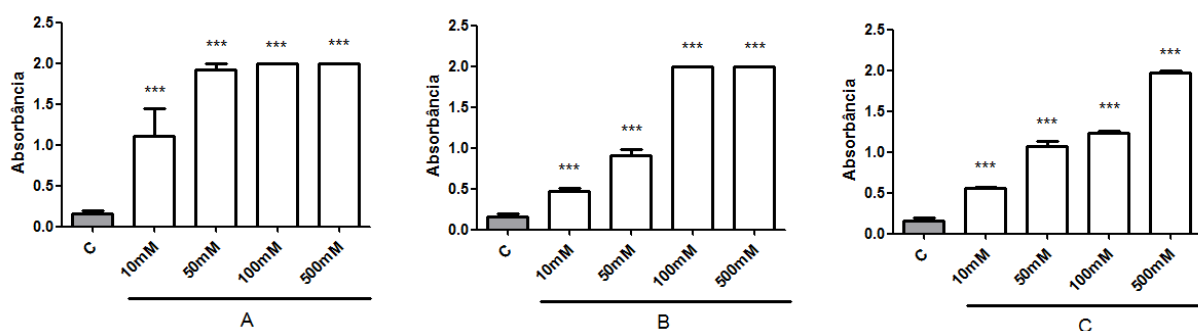
O presente estudo sugere que a classe de compostos seleno-indóis pode ser promissora para o tratamento da depressão, tendo maior afinidade de ligação e inibição com a MAO-A (**C>B>A>E>D**) que com a MAO-B (**C>A>D>E>B**), como indicado na Tabela 1. Sabe-se que a MAO-A metaboliza principalmente a serotonina (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 ( $\Delta G$ ) da interação entre seleno-indóis e o sítio de ligação da MAO-A e MAO-B.

$\Delta G_b$ (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  $\alpha$  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- $\alpha$ -(phenylselanylmethyl)-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.; NAGENDRAPPA, 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  $\alpha$ -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/>