

ESTUDO *IN SILICO* DO ENVOLVIMENTO DOS RECEPTORES 5-HT_{2A} E 5-HT_{2C} NO EFEITO DO TIPO ANTIDEPRESSIVO DA 2-FENIL-1- (FENILSELANIL)INDOLIZINA

EVELYN MIANES BESCKOW¹; CLEISSON SCHOSSLER GARCIA¹; GUSTAVO
D'AVILA NUNES¹; FILIPE PENTEADO²; ÉDER JOÃO LENARDÃO²; CÉSAR
AUGUSTO BRÜNING¹

¹Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular, Universidade Federal de Pelotas –
evy591@gmail.com; cabruning@yahoo.com.br.

²Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL), Universidade Federal de Pelotas.

1. INTRODUÇÃO

A pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2 resultou em severos problemas de saúde em todo o mundo. A necessidade da descoberta de novas moléculas terapêuticas em um curto período de tempo colocou em evidência ferramentas computacionais que auxiliam na identificação de moléculas, colaborando para o manejo de doenças (GURUNG *et al.*, 2021). Por conta deste cenário alguns estudos já relatam um aumento de sintomas depressivos em diversas partes do mundo (PENG *et al.*, 2020; TORALES *et al.*, 2020), o que pode resultar em maior prevalência deste transtorno no futuro.

Dentre as ferramentas computacionais, a docagem molecular se destaca por ser um dos mais populares e bem-sucedidos métodos *in silico*. Através de informações estruturais 3D de um alvo de interesse é possível prever interações com um ligante, bem como avaliar sua afinidade de ligação (KITCHEN *et al.*, 2004).

Diversas pesquisas nas últimas décadas têm se concentrado na busca de novos fármacos para o tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) pois, apesar da disponibilidade de inúmeros antidepressivos, o tratamento atual ainda não é o ideal. Efeitos colaterais indesejados, taxas de resposta modestas e início de ação lenta são as principais deficiências (SILVA *et al.*, 2019).

O TDM já atinge mais de 350 milhões de pessoas em todo o mundo, porém, apesar do elevado número de casos, sua fisiopatologia ainda não é totalmente compreendida (MALHI *et al.*, 2018). Entretanto, o déficit de neurotransmissores do sistema monoaminérgico, especialmente de serotonina (5-HT), tem sido proposto como seu principal mecanismo etiológico (PLETSCHER, 1991).

Na busca por fármacos inovadores com efeitos antidepressivos, os compostos orgânicos contendo selênio vêm se destacando ao demonstrar promissoras ações do tipo antidepressivas em testes pré-clínicos, realizados em camundongos (BESCKOW *et al.*, 2020; SAMPAIO *et al.*, 2020). Um destes compostos é a 2-fenil-1-(fenilselanil)indolizina (Sel) (Fig.1).

A Sel demonstrou ação do tipo antidepressiva em testes pré-clínicos realizados em camundongos, e esse efeito farmacológico parece depender, em alguma instância, dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} (dados não publicados). Considerando estas informações, o objetivo do trabalho foi investigar se os receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} possuem indicação de afinidade com a Sel, e elucidar suas prováveis interações moleculares utilizando uma ferramenta computacional de docagem molecular.

2. METODOLOGIA

Visando ampliar o conhecimento sobre o mecanismo de ação da Sel realizamos um estudo de docagem molecular. A estrutura 2D da Sel foi desenhada utilizando o programa *ChemDraw* e convertida para 3D utilizando o programa *Avogadro* 0.9.4. Na sequência, foi aplicado o campo de força com metodologia *AMBER* para otimizar a geometria da Sel (HANWELL *et al.*, 2012).

Como moléculas alvo foram utilizadas estruturas 3D dos receptores de serotonina humanos 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, recuperados do *Protein Data Bank* (5-HT_{2A} PDB ID: 6A94; 5-HT_{2C} PDB ID: 6BQH) (KIMURA *et al.*, 2019; PENG *et al.*, 2018). O programa *CHIMERA* 1.5.3 foi utilizado para remover íons, água e ligantes (PETTERSEN *et al.*, 2004).

Após a obtenção do ligante e das proteínas foi utilizado o programa *AutoDock Tools* 1.5.4 para permitir que todas as ligações possíveis da Sel girassem livremente, e os receptores foram considerados rígidos (MORRIS *et al.*, 2009). A docagem molecular foi realizada no *AutoDock Vina* através do programa *PyRx* versão 0.8 (DALLAKYAN *et al.*, 2015; TROTT *et al.*, 2009), ao redor dos resíduos de aminoácidos considerados importantes para as interações de ligantes conhecidos dos receptores 5-HT_{2A} (GANDHIMATHI *et al.*, 2016) e 5-HT_{2C} (WANG *et al.*, 2019). As interações proteína-ligante foram analisadas no programa *Discovery studio visualizer* 2016.

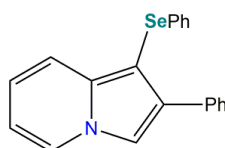


Figura 1. Estrutura química da 2-fenil-1-(fenilselanil)indolizina (Sel).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os complexos Sel 5-HT_{2A} e Sel 5-HT_{2C} apresentaram valores de energia de ligação de -9,3 kcal/mol e -9,0 kcal/mol respectivamente (Fig. 2A e 2B). Ambos os receptores indicaram possuir uma forte afinidade com a Sel.

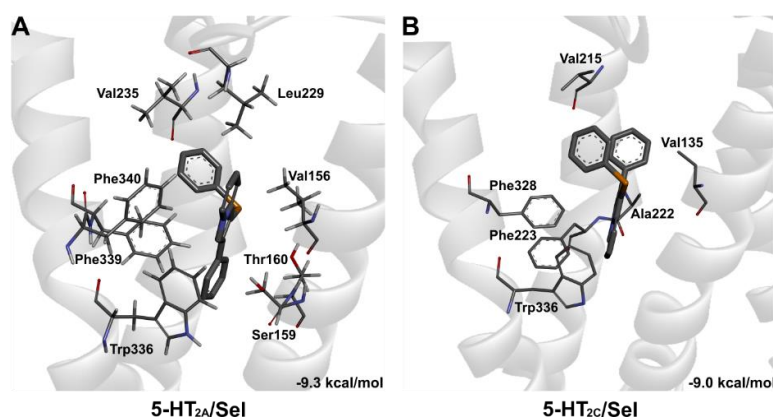


Figura 2. Energia de ligação e estrutura 3D dos complexos Sel 5-HT_{2A} (PDB ID: 6A94) (A) e Sel 5-HT_{2C} (PDB ID: 6BQH) (B).

A Sel formou interações hidrofóbicas do tipo *pi-pi T-shaped*, *Pi-alkyl* e *alkyl* com os resíduos do receptor 5-HT_{2A}: Ser159, Phe340, Trp336, Val235,

Leu229, Phe339 e Val156 (Fig. 2A). Estudos recentes de docagem molecular sugerem que resíduos como: Ser159, Phe340 e Trp336 são importantes para a ação de ligantes endógenos do receptor 5-HT_{2A} (GANDHIMATHI *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2019). Já foi observado em testes pré-clínicos que ligantes deste receptor parecem exercer um efeito do tipo antidepressivo em roedores (AMIDFAR *et al.*, 2018).

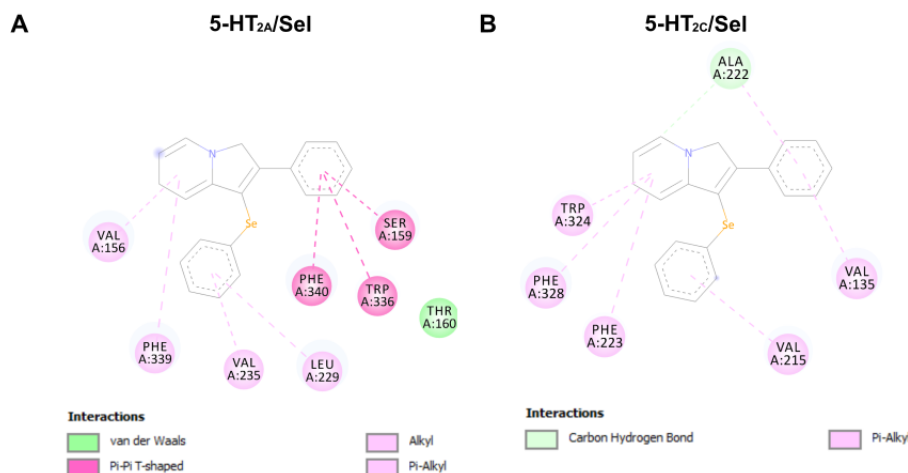


Figura 3. Diagrama 2D das interações entre Sel e 5-HT_{2A} (PDB ID: 6A94) (A) e entre Sel e 5-HT_{2C} (PDB ID: 6BQH) (B).

A Sel também demonstrou afinidade com o receptor 5-HT_{2C} através de interações hidrofóbicas *Pi-alkyl* com os resíduos Val215, Val135, Phe328, Phe223, Trp324 e ligações de hidrogênio com o resíduo Ala222 (Fig. 3B). O contato hidrofóbico com Val135, Phe328, Trp324 e Val215 também já foi descrito e pode ser relevante para a ação de ligantes do receptor 5-HT_{2C} (KIM *et al.*, 2019; ZUO *et al.*, 2007). Testes pré-clínicos também implicam a relevância deste receptor como alvo farmacológico antidepressivo (AMIDFAR *et al.*, 2018).

4. CONCLUSÕES

Os estudos por docagem molecular sugerem que a Sel apresenta potencial de interagir com os receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}. Além disso, diversos resíduos de aminoácidos que participam destas interações parecem ser relevantes para ação de ligantes já conhecidos destes receptores. Os resultados colaboraram com os encontrados em estudos *in vivo* (dados não publicados), e contribuem com resultados que podem colaborar com a prospecção de novos fármacos antidepressivos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMIDFAR, M. *et al.* Recent Developments on Future Antidepressant-related Serotonin Receptors. **Curr Pharm Des**, v. 24, n. 22, p. 2541-2548, 2018.
- BESCKOW, E. *et al.* Antidepressant-like effect of a selenopropargylic benzamide in mice: involvement of the serotonergic system. **Psychopharmacology**, Alemanha, 2020.
- BRADEN, M. *et al.* Molecular interaction of serotonin 5-HT_{2A} receptor residues Phe339(6.51) and Phe340(6.52) with superpotent N-benzyl phenethylamine agonists. **Molecular Pharmacology**, Estados Unidos, v. 70, n. 6, p. 1956-1964,

2006.

DALLAKYAN, S. *et al.* Small-molecule library screening by docking with PyRx. **Methods in Molecular Biology**, Estados Unidos, v. 1263, p. 243–250, 2015.

GANDHIMATHI, A. *et al.* Molecular modelling of human 5-hydroxytryptamine receptor (5-HT_{2A}) and virtual screening studies towards the identification of agonist and antagonist molecules. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, Estados Unidos, v. 34, n. 5, p. 952–970, 2016.

GURUNG, A. *et al.* An Updated Review of Computer-Aided Drug Design and Its Application to COVID-19. **BioMed Research International**, Estados Unidos, v. 2021, p. 1–18, 2021.

HANWELL, M. *et al.* Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of Cheminformatics**, Reino Unido, v. 4, n. 8, p. 17, 2012.

KIM, J. *et al.* Synthesis and biological evaluation of disubstituted pyrimidines as selective 5-HT_{2C} agonists. **Molecules**, v. 24, n. 18, 2019.

KIMURA, K. *et al.* Structures of the 5-HT_{2A} receptor in complex with the antipsychotics risperidone and zotepine. **Nature Structural and Molecular Biology**, Estados Unidos, v. 26, n. 2, p. 121–128, 2019.

KITCHEN, D. *et al.* Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. **Nature reviews. Drug discovery**, Londres, v. 3, n. 11, p. 935–949, 2004.

MALHI, G. *et al.* Depression. **Lancet**, Reino Unido, v. 392, n. 10161, p. 2299–2312, 2018.

MORRIS, G. *et al.* Software news and updates AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **Journal of Computational Chemistry**, Estados Unidos, v. 30, n. 16, p. 2785–2791, 2009.

PENG, Y. *et al.* 5-HT_{2C} receptor structures reveal the structural basis of GPCR Polypharmacology. **Cell**, Estados Unidos, v. 172, n. 4, p. 719–730, 2018.

PETTERSEN, E. *et al.* UCSF Chimera - A visualization system for exploratory research and analysis. **Journal of Computational Chemistry**, Estados Unidos, v. 25, n. 13, p. 1605–1612, 2004.

PLETSCHER, A. The discovery of antidepressants: a winding path. **Experientia**, Suíça, v. 47, n. 1, p. 4–8, 1991.

SAMPAIO, T. *et al.* Dopaminergic system contribution to the antidepressant-like effect of 3-phenyl-4-(phenylseleno) isoquinoline in mice. **Behav Brain Res**, Holanda, v. 386, p. 112602, 2020.

SILVA, D. *et al.* Molecular Modelling of Potential Candidates for the Treatment of Depression. **Molecular informatics**, Alemanha, v. 38, n. 7, 2019.

TROTT, O. *et al.* AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, Estados Unidos, v. 31, n. 2, p. 2568–2577, 2009.

WANG, Y. *et al.* Structural insight into the serotonin (5-HT) receptor family by molecular docking, molecular dynamics simulation and systems pharmacology analysis. **Acta Pharmacologica Sinica**, China, v. 40, n. 9, p. 1138–1156, 2019. b.

ZUO, Z. *et al.* Pharmacophore-directed homology modeling and molecular dynamics simulation of G protein-coupled receptor: Study of possible binding modes of 5-HT_{2C} receptor agonists. **Acta Biochimica et Biophysica Sinica**, China, v. 39, n. 6, p. 413–422, 2007.