



## ESTUDO POR DOCAGEM MOLECULAR SUGERE INTERAÇÃO DO COMPOSTO 3-((4-METOXIFENIL) SELANIL)-2-FENILBENZOFURANO (SeBZF3) COM O TRANSPORTADOR DE SEROTONINA E OS RECEPTORES 5-HT<sub>2A</sub> E 5-HT<sub>2C</sub>

**AMÁLIA GONÇALVES ALVES<sup>1</sup>; EDIANDRA TISSOT CASTRO<sup>2</sup>; TAÍS DA SILVA TEIXEIRA RECH<sup>2</sup>; JOSÉ SEBASTIÃO DOS SANTOS NETO<sup>3</sup>; CRISTIANI FOLHARINI BORTOLATTO<sup>4</sup>**

<sup>1,2,4</sup>Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – Laboratório de Bioquímica e Neurofarmacologia Molecular (LABIONEM) – [amaliaalvs@gmail.com](mailto:amaliaalvs@gmail.com), [tissotediandra@gmail.com](mailto:tissotediandra@gmail.com), [taisteixeira.r@gmail.com](mailto:taisteixeira.r@gmail.com), [cbortolatto@gmail.com](mailto:cbortolatto@gmail.com)

<sup>3</sup>Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) – Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio (LabSelen) – [zeneto.qmc@gmail.com](mailto:zeneto.qmc@gmail.com)

### 1. INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno mental caracterizado por humor deprimido, falta de interesse ou prazer em atividades anteriormente agradáveis (OMS, 2020). A sua fisiopatologia não está completamente elucidada, mas mecanismos genéticos, neurológicos, aspectos psicológicos e socioeconômicos estão intimamente envolvidos com o desenvolvimento desta doença (NRC, 2009). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), mais de 300 milhões de pessoas apresentam depressão no mundo (OMS, 2017); ademais, os medicamentos antidepressivos disponíveis possuem limitações, como resposta tardia ao medicamento e o surgimento de efeitos adversos, sendo este último citado pelos pacientes como motivo para descontinuar o tratamento (FAVA, 2020).

O desenvolvimento de novos agentes terapêuticos é um processo lento e de alto custo. Um aliado neste processamento é a execução de um método computacional denominado docagem molecular (do inglês: *molecular docking*) que possibilita a previsão de interações moleculares, reconhecimento de molécula, afinidade de ligação e encontra modos de ligação entre um ligante e um receptor biológico (MORRIS e LIM-WILBY, 2008; SILVA, 2010).

Ensaios pré-clínicos recentes com o protótipo (SeBZF1) de uma classe de 3-organoselanil-benzofuranos (SeBZF) demonstraram resultados satisfatórios na melhora de comportamentos do tipo depressivo em camundongos através da modulação dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2A/C</sub> (Gall *et al.*, 2020). Em conjunto, estudos *in vitro* e *in silico* demonstraram interações e ações preventivas à formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e atividade neuroprotetora de derivados de benzofurano (CHOWDHURY *et al.*, 2021). Dados ainda não publicados sugerem que a introdução de um grupamento metóxi no anel aromático de SeBZF causa ação do tipo antidepressiva mais duradoura, e um discreto efeito tipo ansiolítico. Com base no que foi explicitado acima, neste trabalho foram empregadas técnicas de docagem molecular para avaliar possíveis interações do composto 3-((4-metoxifenil)selanil)-2-fenilbenzofurano (SeBZF3) com os receptores 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub> e o transportador de serotonina (5-HTT), proteínas envolvidas em vários processos neurológicos e biológicos e implicadas na etiologia de doenças como a depressão e ansiedade.

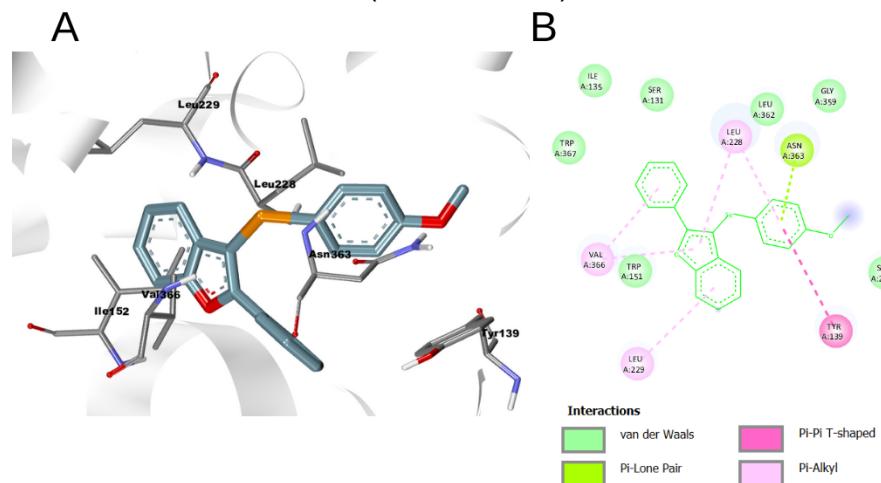
### 2. METODOLOGIA

A interação de SeBZF3 com os alvos terapêuticos 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2C</sub> (PDB: 6A94; PDB: 6BQH) e 5-HTT (PDB:5I74) foi prevista através do *software* Autodock Vina versão 1.1.2 (Trott e Olson, 2009; Seeliger e Groot, 2010). A molécula SeBZF3 (desenvolvida e sintetizada no Laboratório de Síntese de Derivados de Selênio e Telúrio - LabSelen da Universidade Federal de Santa Catarina) foi projetada usando o *software* ChemDraw e sua geometria 3D foi otimizada no *software* Avogadro versão 1.2.0 através de cálculos de campo de força de mecânica molecular UFF (Rappé *et al.*, 1992). As estruturas cristalinas dos alvos foram obtidas no Protein Data Bank (PDB) (<http://www.pdb.org/>).

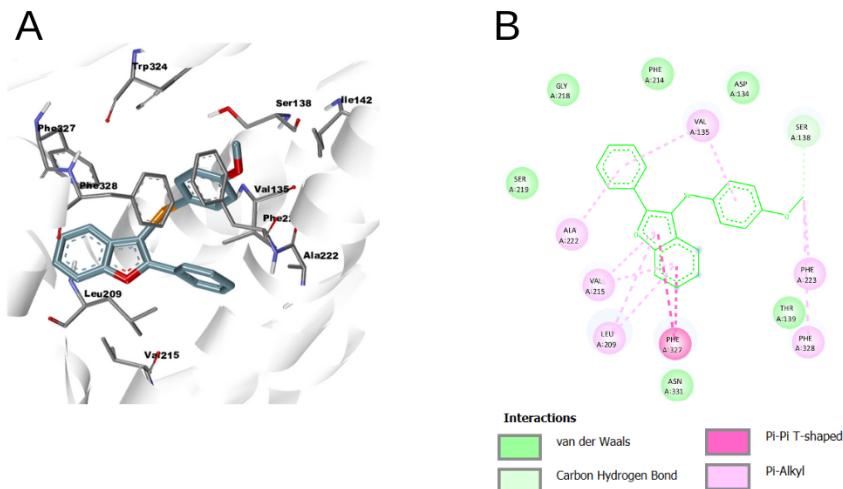
Para a remoção de íons, água e ligantes dos receptores, foi utilizado o *software* CHIMERA versão 1.15, enquanto o AutoDockTools versão 1.5.6 foi utilizado para corrigir grupos hetero e otimização de estrutura (Seeliger e Groot, 2010), o AutoDockTools também foi usado para garantir que as ligações SeBZF3 girassem livremente e os receptores fossem considerados rígidos (Morris, Huey e Olson *et al.*, 2008). A caixa da grade (do inglês: *grid box*) foi centrada no sítio ativo das enzimas com alta resolução, permitindo ao programa Autodock versão 1.5.6 pesquisar por locais adicionais de interações prováveis, as interações ligante-proteína foram obtidas usando o *software* BIOVIA Discovery Studio Visualizer.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As análises de docagem molecular revelaram locais de ligação para SeBZF3 com 5-HT<sub>2A</sub> que estão representados na Figura 1A e 1B. Interações significativas foram formadas entre SeBZF3 e os resíduos LEU229, LEU228, ASN363, TYR139, VAL366 e ILE152 (-7,7 kcal/mol). Além disso, outras análises identificaram locais de ligações ideais para SeBZF3 com 5-HT<sub>2C</sub> que estão representados na Figura 2A e 2B. Interações significativas foram formadas entre SeBZF3 e os resíduos TRP324, SER138, ILE142, PHE223, PHE327, PHE328, VAL135, ALA222, LEU209 e VAL215 (-8,6 kcal/mol).

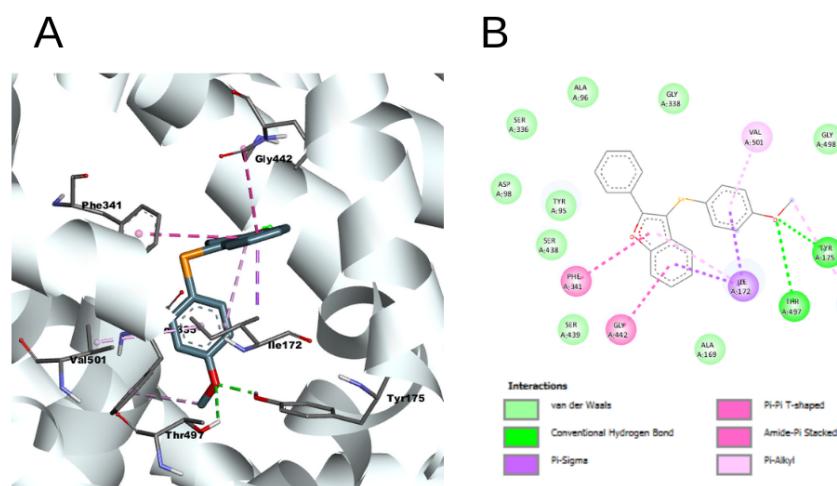


**Figura 1.** Sítio de ligação previsto (A) e resíduos de aminoácidos envolvidos na interação entre 5-HT<sub>2A</sub> e SeBZF3 (B).



**Figura 2.** Sítio de ligação previsto (A) e resíduos de aminoácidos envolvidos na interação entre 5-HT<sub>2C</sub> e SeBZF3 (B).

As análises de docagem molecular revelaram também locais de ligação para SeBZF3 com o 5-HTT que estão representados na Figura 3A e 3B. Interações significativas foram formadas entre SeBZF3 e os resíduos VAL501, TYR175, PHE335, THR497, ILE172, GLY442 e PHE341 (-9,5 kcal/mol).



**Figura 3.** Sítio de ligação previsto (A) e resíduos de aminoácidos envolvidos na interação entre 5-HTT e SeBZF3 (B).

Através dos valores de energia de ligação gerados pela docagem, é possível analisar uma boa afinidade entre os receptores 5-HT<sub>2A/C</sub> e o composto BZF3. Dados presentes na literatura corroboram com os achados e demonstram a presença de alguns resíduos de aminoácidos envolvidos na ligação receptor-ligante (KIMURA, 2019). Além disso, as interações entre 5-HTT e o composto SeBZF3 resultaram uma alta energia de ligação (-9,5 kcal/mol) sugerindo uma interação significativa do composto com o receptor, onde os resíduos que compõem o sítio de ligação descritos (VAL501, TYR175, PHE335, THR497, ILE172, GLY442 e PHE341), são similares na interação 5-HTT e paroxetina, um antidepressivo já utilizado para tratamento da depressão e transtornos de ansiedade (dados não mostrados) (COLEMAN, 2016).



## 4. CONCLUSÕES

Neste estudo *in silico* foi proposto que o SeBZF3 possa ter sua ação mediada por receptores 5-HT<sub>2A/C</sub> e possível interação com 5-HTT. Os dados apresentados foram similares com a interação entre medicamentos comerciais disponíveis para o tratamento de depressão e outros distúrbios psiquiátricos; portanto, o composto pode vir a se tornar um novo e potencial agente terapêutico. Para apoiar os dados expostos e afirmar como essa mediação poderia ocorrer, são necessários mais estudos acerca dos receptores 5-HT e a investigação *in vivo* das possíveis interações.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHOWDHURY, S. R., *et al.* Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of benzofuran piperidine derivatives as A $\beta$  antiaggregant. **Eur. J. Med. Chem.**. 222, 113541, 2021.
- COLEMAN, J. A., GREEN, E. M., GOUAUX, E. X-ray structures and mechanism of the human serotonin transporter. **Nature**. 532, 334-339, 2016.
- FAVA, G. May antidepressant drugs worsen the conditions they are supposed to treat? The clinical foundations of the oppositional model of tolerance. **TPP**.10, 2020.
- Gall, J. I. *et al.* Insights into serotonergic and antioxidant mechanisms involved in antidepressant-like action of 2-phenyl-3-(phenylselanyl)benzofuran in mice. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. 102, 109956, 2020.
- KIMURA, K. T., *et al.* Structures of the 5-HT2A receptor in complex with the antipsychotics risperidone and zotepine. **Nat Struct Mol Biol**. 26, 121-128, 2019.
- MORRIS, GM, LIM-WILBY. Molecular docking. **Methods Mol Biol**. 443:365-82, 2008.
- MORRIS, G. M., HUEY, R., OLSON, A. J., 2008. Using AutoDock for ligand-receptor docking. **Curr Protoc Bioinformatics**. Capítulo 8, Uni. 8 14, 2008.
- National Research Council (NRC) and Institute of Medicine. Depression in Parents, Parenting, and Children: Opportunities to Improve Identification, Treatment, and Prevention. **The Etiology of Depression**. 3. Washington (DC): National Academies Press (US), 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK215119/>
- OMS. **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates**. 2017.
- OMS. **Depression**. Organização Mundial da Saúde, 30 jan. 2020. Acesso em 15 jun. 2021. Online. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
- RAPPE, A. K., *et al.* UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations. **J. Am. Chem. Soc.**. 114, 10024-10035, 1992.
- SEELIGER, D., DE GROOT, B. L. Ligand docking and binding site analysis with PyMOL and Autodock/Vina. **J Comput Aided Mol Des**. 24, 417-422, 2010.
- SILVA, A. L. da. **Uma aplicação para automação de experimentos de docagem molecular**. Porto Alegre, 2010. Dissertação (Mestrado em Ciência da Computação). Faculdade de Informática, PUCRS.
- Trott, O., Olson, A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docagem with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **J Comput Chem**. 31, 455-461, 2010.