



## ESTUDO DA DIVERSIDADE QUÍMICA DE SUBSTÂNCIAS INDÓLICAS CAPAZES DE ATUAR EM ALVOS PARA TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Gabriel Helmuth Teston Grasel, Edi Carlos Gomes Junior, Luiz Carlos Klein Junior.

Engenharias e Ciências Agrárias, Exatas e da Terra  
Química - Química Orgânica

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença multifatorial que apresenta apenas tratamento sintomático. Na busca de substâncias capazes de alterar o curso da DA, o núcleo indólico é bastante estudado. Dois dos alvos explorados neste contexto são as monoamina oxidases A (MAO-A) e B (MAO-B), cuja inibição diminui a formação de espécies reativas de oxigênio e inibe o desenvolvimento da DA. Para este trabalho, através da revisão da literatura entre 2000-2021, foram encontrados 33 artigos que relatam substâncias indólicas capazes de inibir as MAOs. Destes, foram selecionadas 141 moléculas capazes de inibir a MAO-A e 122 moléculas para MAO-B, todas caracterizadas como hits ( $IC_{50} < 20 \mu M$ ). Após sua representação no software ChemDraw 12.0, suas estruturas foram avaliadas quanto à presença de *Pan Assay Interference Compounds*, sendo removidas 21 substâncias para MAO-A e 29 para MAO-B. Após minimização estrutural com o software HyperChem 7.5, as moléculas não removidas foram avaliadas quanto à predição de permeação da barreira hematoencefálica (BHE), sendo selecionadas apenas aquelas com área de superfície polar  $< 90 \text{ \AA}^2$ , número de grupos doadores de ligação de hidrogênio  $< 3$ , logP entre 2-5 e massa molecular  $< 450 \text{ Da}$ . Apenas 75 substâncias foram preditas como capazes de permear a BHE dentre os inibidores de MAO-A e 65 para MAO-B. Para a análise do espaço químico, foram calculados descritores pelo software Dragon 7: índices constitucionais, descritores de anéis, contagens de grupos funcionais, fragmentos centrados em átomos e propriedades moleculares. Os valores calculados pelo software foram dispostos numa matriz, denominada matriz X. Estas matrizes foram exportadas para o software Matlab R2022a e os dados foram normalizados. A partir desta matriz normalizada, foi realizada análise não supervisionada dos dados com o auxílio de Análise de Componente Principal (PCA). Observou-se que as três primeiras PCs contribuem em aproximadamente 54% para explicar a variação da PCA, tanto para MAO-A quanto B. Foi possível observar que algumas substâncias tendem a se agrupar. Esta tendência está muito relacionada a derivados sintéticos que apresentam estrutura química similar e, por consequência, desempenham atividade similar. Esta análise permite indicar oportunidades futuras na busca contínua de novas substâncias indólicas capazes de inibir as MAOs e eventualmente identificar substâncias multifuncionais.

Palavras-chave: Análise de componentes principais. Descritor químico. Neurodegeneração..  
Programa UNIEDU – Bolsa de Pesquisa Art. 170 e Art. 171 / Governo de Santa Catarina / UNIVALI