



IDENTIFICAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS INDÓLICAS MULTIFUNCIONAIS EM ALVOS RELACIONADOS À DOENÇA DE ALZHEIMER ATRAVÉS DE MINERAÇÃO DO ESPAÇO QUÍMICO

Edi Carlos Gomes Junior, Gabriel Helmuth Teston Grasel, 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 ainda não apresenta tratamento capaz de mudar seu curso. Estudos são constantemente realizados objetivando suprir tal carência. Um dos núcleos químicos promissores é o indol, que tem comprovada atividade em diversos alvos no tratamento da DA. Todavia, a multifuncionalidade destes compostos é pouco explorada. Dois dos alvos comumente explorados para substâncias indólicas são as monoamina oxidases A (MAO-A) e B (MAO-B), que estão envolvidas na gênese da DA por produzirem como subprodutos espécies reativas de oxigênio. Este trabalho objetivou identificar substâncias indólicas potencialmente multifuncionais a partir do estudo do espaço químico ocupado por estes compostos, enquanto inibidores das MAOs. Para tanto, a partir da revisão da literatura entre 2000-2021, foram selecionadas apenas moléculas capazes de inibir as enzimas com $IC_{50} < 20 \mu M$, consideradas hits: 141 moléculas capazes de inibir a MAO-A e 122 moléculas para MAO-B. Todas as moléculas foram desenhadas usando o Software ChemDraw 12.0 e, posteriormente, foram condensadas com auxílio do software Knime 4.1.2 no formato .sdf. Este arquivo foi importado para o software disponível em <https://www.cbligand.org/PAINS/> a fim de verificar a presença de grupamentos característicos de pan-assay interference compounds (PAINS). Para os inibidores da MAO-A, 21 substâncias apresentaram grupamentos característicos de PAINS, principalmente para análogos de harmina conjugadas a 1,2,3-triazóis. Para a MAO-B, 29 substâncias foram removidas por apresentarem fragmentos característicos de PAINS, contendo também núcleos 2-(indolilmetilideno)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-ona. Em seguida, com o auxílio do software HyperChem 7.5, adicionou-se hidrogênio às estruturas para iniciar os cálculos dos descritores. Primeiramente, para avaliar a capacidade de permeação da barreira hematoencefálica (BHE), foram calculados os descritores área de superfície polar (PSA), número de grupos doadores de ligação de hidrogênio (HBD), logP e massa molecular (MM). Foram considerados como limites para predição de permeação da BHE os seguintes valores: $PSA < 90 \text{ \AA}^2$, $HBD < 3$, $\log P \text{ 2-5}$ e $MM < 450$. Se observou que apenas 75 substâncias foram preditas como capazes de permear a BHE dentre os inibidores de MAO-A e 65 para MAO-B. Como algumas das substâncias preditas como capazes de permear a BHE podem inibir tanto a MAO-A quanto a MAO-B, de fato foram identificadas 96 moléculas diferentes, sendo 30 capazes de inibir apenas a MAO-A, 21 apenas a MAO-B e 45 bifuncionais. Para realizar as análises do espaço químico ocupado por estas substâncias, foram calculados descritores pelo Software Dragon 7: índices constitucionais, descritores de anéis, contagens de grupos funcionais, fragmentos centrados em átomos e propriedades moleculares. Foram excluídos descritores com valores constantes e quase constantes, descritores com pelo menos um valor ausente e descritores com correlação de pares maior ou igual a 0,95; também, os valores numéricos de descritores foram arredondados. Os valores calculados pelo software foram dispostos numa matriz, denominada matriz X. Nela as linhas representam as amostras ou compostos e as colunas representam os descritores. Estas matrizes foram exportadas para o software Matlab R2022a, os dados foram normalizados e analisados, com o auxílio de Análise de Componente Principal (PCA). Os três primeiros PCs contribuem em 50% a explicação da variação dos dados. Se observou que existem basicamente duas regiões potencialmente multifuncionais. Isto destaca que existem substâncias que inibem apenas MAO-A ou apenas MAO-B que são potencialmente multifuncionais, porém que, até então, não foram avaliadas quanto a esta multifuncionalidade, como por exemplo derivados de indol-5,6-dicarbonitrilas, indol-6-ilbenzotiazóis e indol-5-ilbenzotiazóis. Este trabalho aponta para novas possibilidades e abre novas perspectivas quanto ao desenvolvimento de substâncias multifuncionais. Em novos projetos, outros alvos serão explorados e aspectos de multifuncionalidade serão extrapolados.

Realização



Vice-Reitoria de Pesquisa,
Pós-Graduação e Extensão

XXI SEMINÁRIO
DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA
X Mostra Científica de Integração
Pós-Graduação e Graduação

4, 5 e 6 de Outubro de 2022



Apoio



Palavras-chave: Análise de componente principal, neurodegradação, alcaloide .
Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica - PIBIC / CNPq/ UNIVALI