



CONEXÃO UNIFAMETRO 2020

XVI SEMANA ACADÊMICA

ISSN: 2357-8645

Aplicação de um docking reverso e análise farmacocinética e de similaridade da molécula curcumina no portal SwissADME

Maiara Ferreira de Oliveira

Discente-Centro Universitário Fametro - Unifametro

mayoliver1394@gmail.com

Lorena Martins de Lima

Discente-Centro Universitário Fametro - Unifametro

lorenamartinsdelima@gmail.com

Edangelo Moura Siqueira de Macedo

Docente-Centro Universitário Fametro - Unifametro

edangelomacedo@gmail.com

Moisés Maia Neto

Docente-Centro Universitário Fametro - Unifametro

moises.neto@professor.fametro.com.br

Área Temática: Produtos Naturais, Farmacológicos e Cosméticos
Encontro Científico: VIII Encontro de Monitoria e Iniciação Científica

RESUMO

Introdução: A *Curcuma longa* L. é uma planta de natureza hidrofóbica mas conhecida popularmente como açafrão da terra. Para uma maior avaliação no que concerne as propriedades farmacocinéticas da curcumina, é válido o uso de softwares capazes de prever possíveis interações com diversos alvos biológicos, assim como uma maior explicação sobre novas drogas similares a esta com possível atividade terapêutica, o que facilita de igual modo, o desenvolvimento de novos fármacos. **Objetivo:** realizar um docking reverso e a análise de similaridade da molécula curcumina, para a avaliação das suas propriedades farmacocinéticas na plataforma SwissADME. **Métodos:** Foi realizado na plataforma SwissADME encontrado no endereço "<http://www.swissadme.ch/index.php#>". **Resultados:** Apresentou excelentes propriedades farmacocinéticas assim como uma efetiva drugabilidade e capacidade de sínteses. **Conclusão:** é válido o uso de softwares como o SwissADME, capazes de prever possíveis interações com diversos alvos biológicos, assim como uma maior explicação sobre novas drogas similares a esta com possível atividade terapêutica, o que facilita de igual modo, o desenvolvimento de novos fármacos.

Palavras-chave: Açafrão; Curcumina; Farmacocinética; Bioinformática.

INTRODUÇÃO

Uma das mais antigas formas de tratamento, profilaxia e cura para a intervenção e erradicação de enfermidades, consiste no uso de compostos naturais

extraídos de plantas medicinais (MORETES & GERON., 2019).

Essa prática é disseminada há várias gerações e tem permanecido até os dias atuais, o que antecede os primórdios da atenção à saúde difundidos até hoje. Os compostos naturais, são empregados em um amplo espectro diversificado no que tange ao uso de fitoterápicos, culinária e no desenvolvimento de novos fármacos, entre outras aplicações (BRUNING; MOSEGUI; VIANNA., 2012)..

AMALRAJ (2016) e colaboradores, destacam os curcuminóides como promissores agentes terapêuticos devido às suas propriedades farmacocinéticas. Eles demonstram excelente potencial terapêutico na cura de doenças metabólicas, do câncer e patologias relacionadas ao sistema imunológico. E isso se deve a um grande número de alvos biológicos e a baixa taxa de efeitos colaterais. A curcumina se destaca pela sua atividade terapêutica no aprimoramento da cicatrização de feridas, mas também no tratamento de inflamação, fibrose cística, doença de Alzheimer, câncer, entre muitas outras.

A *Curcuma longa L.* é uma planta de natureza hidrofóbica com origem Indiana encontrada no Sudeste Asiático e Indonésia, pertencente à família *Zingiberaceae* mas conhecida popularmente como açafrão da terra. A parte utilizada da planta é o rizoma (raiz), onde se concentra os curcuminóides, compostos ativos de maior relevância terapêutica. Dentre eles se destaca a curcumina, uma substância corante rubra tido como agente mais ativo da planta, a bidemetóxicurcumina e a demetóxicurcumina (SUETH, et al., 2015).

A molécula de curcumina é um diferuloilmetano [1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona] (SCHOLZE, 2014) e sua estrutura é constituída por dois anéis metoxifenóis ligados equivalentemente pela ligação da fração β -dicetona. Essa fração permite a curcumina exibir um tautomerismo ceto-enólico, o que ocasiona em duas formas de diferentes ações, a cetônica e a enólica (SUETH, et al., 2015).

A expressão desse tautomerismo ceto-enólico somado a presença do anel aromático metoxifenol em sua estrutura química, fornecem ao composto uma hidrofobicidade e influência sobre sua polaridade com o meio. Acrescido a isto os curcuminóides demonstram uma baixa solubilidade em água, pH ácido e neutro. Contudo, solúvel em alguns solventes orgânicos como o metanol, etanol, dimetilsulfóxido e acetona (AMALRAJ; PIUS; GOPI., 2016).

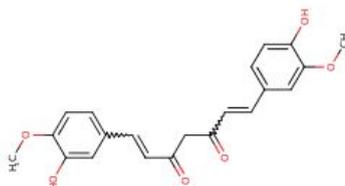
Para uma maior avaliação no que concerne as propriedades farmacocinéticas da curcumina, é válido o uso de softwares capazes de prever possíveis interações com demasiados alvos biológicos, assim como uma maior explanação sobre novas drogas similares a esta com possível atividade terapêutica, o que facilita de igual modo, o desenvolvimento de novos fármacos. Acrescido a isto, plataformas digitais como o SwissADME, se tornam uma ótima alternativa (ZOETE, *et al.*, 2016).

O presente estudo teve como objetivo realizar um docking reverso e a análise de similaridade da molécula curcumina, para a avaliação das suas propriedades farmacocinéticas na plataforma SwissADME.

METODOLOGIA

Na plataforma SwissADME encontrado no endereço “<http://www.swissadme.ch/index.php#>”, no terminal designado para a realização do desenho da estrutura química de interesse, foi desenhado a molécula de curcumina. O que gerou os seguintes SMILES: COC1=C(O)C=CC(\C=C\C(=O)CC(=O)\C=C\C2=CC(OC)=C(O)C=C2)=C1.

Figura 01: Estrutura química da curcumina desenhada no SwissADME.



Fonte: (ZOETE. *et al.*, 2016)

Em seguida, a tecla RUN foi pressionada, a molécula desenhada foi nomeada pela própria plataforma como “Molecule 1” e várias informações foram geradas. Foi dado enfoque aos parâmetros Propriedades físico-químicas, Lipofilicidade, Solubilidade em água, Farmacocinética, Drugabilidade e química medicinal.

Ao comando RUN, também foi apresentado um gráfico com os dados sobre a lipofilicidade (LIPO), flexibilidade (FLEX), tamanho (SIZE), insaturação (INSATU), insolubilidade (INSOLU) e polaridade (POLAR) do curcuminoide.

Foi clicado o botão “Show BOILED-Egg”, no canto superior esquerdo, o que direcionou a um modelo preditivo nomeado como a *Permeação do Brain Or Intestinal EstimateD(BOILED-Egg)*, o qual resultou em cálculos sobre a molécula

acerca de sua lipofilicidade e polaridade, expressos em um gráfico que lembra um ovo. A parte em amarelo (gema), representa a precisão da permeabilidade passiva em que a estrutura da curcumina é capaz de atravessar a Barreira Hemato Encefálica (BHE). Já a área branca (clara do ovo), previu a absorção passiva da curcumina no Trato Gastrointestinal (TGI).

Em seguida, a análise de similaridade foi realizada seguindo os seguintes passos: Após pressionar no ícone com a representação de dois bonecos “enviar a swissadme”, foi selecionado duas bibliotecas dentre várias, a qual escolhida foi a ZincLeadLike com o método combinado e ChEBI, cada uma por vez. Após clicar na tecla ENVIAR, todos as estruturas químicas similares a molécula da curcumina apareceram, sendo que para CHEBI, a constante de similaridade foi definida como SCORE e para ZINC, a constante R.

A partir da análise das demais estruturas similares a molécula de curcumina, foram selecionadas as primeiras moléculas com maior grau de similaridade de ambas bibliotecas.

Para a execução do Docking Reverso, foi selecionado o ícone “Enviar para Swiss Target Prediction”. Em seguida, um gráfico em pizza de classes alvo com enzimas e receptores de membrana, assim como uma tabela com informações acerca dos alvos farmacológicos foi projetada, com o intuito de haver a predição de possíveis receptores biológicos para com a curcumina.

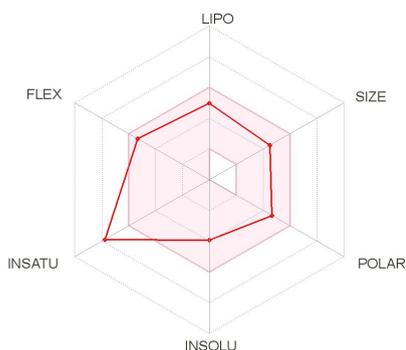
RESULTADOS E DISCUSSÃO

As propriedades farmacocinéticas da curcumina foram expressas na tabela a seguir.

Tabela: Propriedades físico-químicas da curcumina

Propriedades físico-químicas	
Fórmula	C ₂₁ H ₂₀ O ₆
Peso molecular	368,38 g / mol
Num. ligações giratórias	8
Num. Aceitadores de títulos H	6
Num. Doadores H-bond	2

Figura 2: Características farmacocinéticas da curcumina no SwissADME.

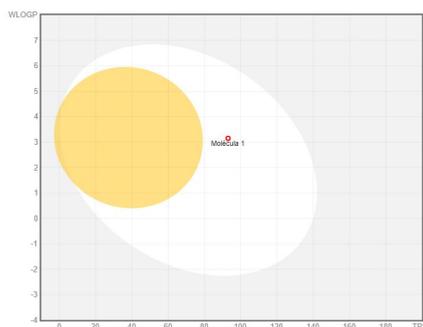


Fonte: (ZOETE. *et al.*, 2016)

De acordo com as propriedades farmacocinéticas apresentadas, as suas características mostraram-se bem delimitadas em relação aos parâmetros em que ZOETE, 2015 afirma como uma molécula com boas características farmacocinéticas para atravessar fluídos corporais e ter uma boa biodisponibilidade como apresentado na linha em cor vermelha, onde a curcumina apresentou uma elevada insaturação.

A curcumina representada como “molecule1”, apresentou uma boa absorção no Trato Gastrointestinal TGI e relativa a Barreira Hemato Encefálica, o que é válido, uma vez que estudos como o de AMALRAJI., 2016 que citam os curcuminoides como poderosos candidatos a doença de Alzheimer. Pois age na proteína beta amiloide o que também foi demonstrado na realização do docking reverso (AMALRAJ; PIUS; GOPI., 2016).

Figura 3: Absorção e biodisponibilidade da curcumina no TGI e na BHE.



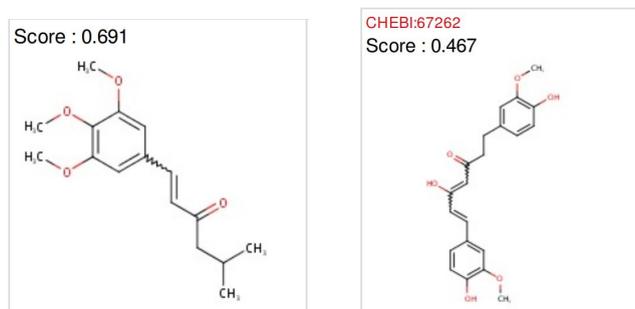
Fonte: (ZOETE. *et al.*, 2016)

Na análise de similaridade com a biblioteca ZincLeadLike, foi obtido um total de 200 compostos similares à estrutura química da curcumina. A qual a

estrutura abaixo se destacou como a de maior SCORE 0.691. Já com a biblioteca CHEBI, a estrutura que se evidenciou foi a de SCORE 0,467, revelando-se como um potente agente similar a curcumina.

Pode-se ainda fazer um comparativo entre as duas bibliotecas, uma vez que a ZincLeadLike se revelou mais similar ao metabólito ativo curcumina. O que pode inferir que a estrutura pode ser utilizada em estudos futuros como, levantamento de compostos de análogos sobre os metabólitos da *Curcumma longa* para o aprimoramento de bancos de produtos naturais ainda não utilizados com fim terapêutico.

Figura 4 e 5: Análogos com maior SCORE



Fonte: (ZOETE. *et al.*, 2016)

No docking reverso, totalizou-se 15 alvos prováveis de afinidade, sendo estes: oxireductase, enzyme, isomerase, membrane receptor, toll-like e II-1 receptors, unclassified protein, writer, protease e kinase representado na tabela abaixo. Foram separados em uma tabela com as seguintes classificações: Alvo, Nome comum, ID Uniprot, ID ChEMBL, Classe Alvo, Probabilidade e Ativos conhecidos (3D / 2D).

Destacou-se a Monoamina Oxidase A (MAOA), Proteína beta amilóide A4 (APLICATIVO), Histona acetiltransferase p300 (EP300), Síntese de prostaglandina E (PTGES) e o Receptor Toll-like (TLR7/TLR9) como os alvos farmacológicos com maior probabilidade de afinidade pela curcumina.

É válido salientar a inexperiência de iniciantes e limitação dos especialistas em química computacional, devido a falta de ferramentas que os auxiliem na filtragem de novos compostos no processo de desenvolvimento e delineamento de novos fármacos. Uma vez que com o auxílio dessas ferramentas pode-se prever rapidamente parâmetros-chave para uma coleção de moléculas o

que colabora em seus empenhos na descoberta de drogas. Tendo em vista que o desenvolvimento de medicamentos envolve a avaliação da absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME).

CONSIDERAÇÕES FINAIS/CONCLUSÃO

Para uma maior avaliação no que concerne as propriedades farmacocinéticas da curumina, é válido o uso de softwares como o SwissADME, capazes de prever possíveis interações com demasiados alvos biológicos, assim como uma maior explanação sobre novas drogas similares a esta com possível atividade terapêutica, o que facilita de igual modo, o desenvolvimento de novos fármacos.

REFERÊNCIAS

AMALRAJ, A; PIUS,A; GOPI, S. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives – **A review. Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 07, n. 205, p. 01-29, 2016.

BRUNING, M. C. R; MOSEGUI, C. G. B; VIANNA, C. M. M. The use of phytotherapy and medicinal plants in primary healthcare units in the cities of Cascavel and Foz do Iguaçu – Paraná: the viewpoint of health professionals. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 10, p. 2675-2685, 2012.

MORETES, M. D; GERON, G. M. L.V. OS BENEFÍCIOS MEDICINAIS DA Curcuma longa L. (AÇAFRÃO DA TERRA). **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA**, v. 10, n. 1, p. 106-114, 2019.

SUETH, V. S; SILVA, G. P. M; RICARDO, D. D; LIMA, M. E. F. CURCUMINA, O PÓ DOURADO DO AÇAFRÃO-DA-TERRA: INTROSPECÇÕES SOBRE QUÍMICA E ATIVIDADES BIOLÓGICAS. **Quim. Nova**, v. 38, n. 4, p. 538-552, 2015.

SCHOLZE, F, V. Biodisponibilidade da curcumina. **Revista Brasileira de Nutrição**, v. 14, n. 60, p. 20-24, 2014.

Zoete, V., Daina, A., Bovigny, C., & Michielin, O. SwissSimilarity: Uma ferramenta da Web para triagem virtual baseada em ligante de baixa a ultra alta taxa de transferência. , **J. Chem. Inf. Model.**, 2016 , 56 (8) , 1399-1404.