



Estudo *in silico* do potencial terapêutico de cinamatos

In silico study of the therapeutic potential of cinnamates

Leonara Ap. de Brito Lopes¹, Adriano Lopes Romero², Rafaele Bonzanini Romero³

RESUMO

A Química Medicinal avançou, em grande medida, com o uso de ferramentas computacionais. Variadas estratégias foram desenvolvidas para avaliar propriedades moleculares e prever efeitos tóxicos de candidatos a fármacos, encurtando o tempo demandado e recursos financeiros utilizados para a pesquisa e desenvolvimento de novas entidades químicas farmacologicamente ativas. O presente trabalho teve como objetivo analisar, por meio de ferramentas computacionais, propriedades farmacocinéticas, o potencial terapêutico e possíveis efeitos tóxicos de 31 derivados do ácido cinâmico. Para isso foram utilizadas quatro ferramentas computacionais de acesso livre. Os resultados obtidos indicam que a maioria das substâncias idealizadas possuem propriedades moleculares adequadas para fármacos de administração oral, baixo ou nulo efeito tóxico e variados potenciais alvos moleculares, sendo os mais frequentes as anidrases carbônicas e os receptores de melatonina. Esses resultados indicam a pertinência da continuidade do estudo, passando para modelos *in vitro* e/ou *in vivo* para constatação dos efeitos farmacológicos previstos neste trabalho.

PALAVRAS-CHAVE: Estudos computacionais; propriedades farmacológicas; toxicidade.

ABSTRACT

Medicinal Chemistry has significantly advanced through the use of computational tools. Various strategies have been developed to assess molecular properties and predict the toxic effects of drug candidates, thereby reducing the time and financial resources required for the research and development of new pharmacologically active chemical entities. The present study aimed to analyze, through computational tools, pharmacokinetic properties, therapeutic potential, and potential toxic effects of 31 derivatives of cinnamic acid. Four freely accessible computational tools were employed for this purpose. The results obtained indicate that most of the designed substances exhibit suitable molecular properties for orally administered drugs, with low or no toxic effects and a variety of potential molecular targets, with carbonic anhydrases and melatonin receptors being the most frequent ones. These results suggest the relevance of continuing the study progressing to *in vitro* and/or *in vivo* models to confirm the pharmacological effects predicted in this work.

KEYWORDS: Computational studies; pharmacological properties; toxicity.

INTRODUÇÃO

As plantas apresentam a notável capacidade de realizar a biossíntese de uma ampla variedade de compostos com estruturas moleculares diversificadas, e tal habilidade é atribuída aos seus metabolismos primário e secundário. O metabolismo primário desempenha um papel crítico na sustentação da vida da planta, enquanto o metabolismo secundário assume uma função essencial para a sobrevivência da espécie no contexto do ecossistema. É relevante salientar que o metabolismo secundário se encontra intrinsecamente vinculado à produção de metabólitos, cujas propriedades terapêuticas têm suscitado interesse, dado seu potencial no desenvolvimento de fármacos.

Dentre as classes de metabólitos com características terapêuticas, destacam-se os fenilpropanóides, que possuem diversas propriedades bioativas, como atividade

¹ Voluntária. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil. E-mail: leonalaropes@alunos.utfpr.edu.br. ID Lattes: 9115664777303708.

² Docente do Departamento Acadêmico de Química. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil. E-mail: adrianoromero@utfpr.edu.br. ID Lattes: 9305249774964216.

³ Docente Departamento Acadêmico de Química. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil. E-mail: rbromero@utfpr.edu.br. ID Lattes: 4304428333843056.

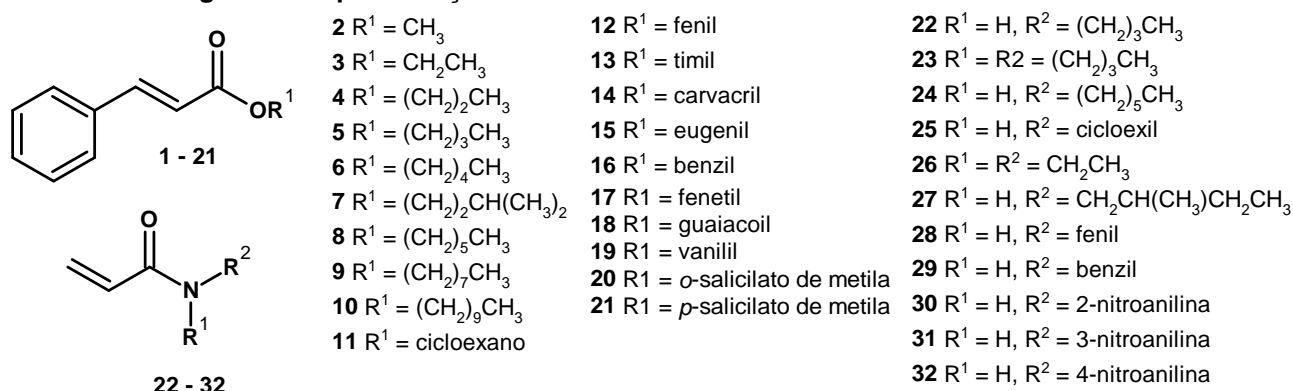
antibacteriana (PARANHOS; OLIVEIRA, 2021), antiviral (SONG et al., 2021), antifúngica (TSUKUDA et al., 2021), antidepressiva (CALIXTO et al., 2021), antioxidante e antidiabética (LI et al., 2019). Além disso, alguns fenilpropanóides apresentam potencialidade para o desenvolvimento de fármacos com propriedade anti-inflamatória e antialérgica, como o ácido cinâmico (ACI) (AYOUB et al., 2021), e antitumoral, como o ácido 4-metoxicinâmico (GUNASEKARAN et al., 2014).

Este estudo visou analisar, por meio de ferramentas computacionais, propriedades farmacocinéticas de derivados de cinamatos, bem como o potencial terapêutico para doenças específicas e possíveis efeitos tóxicos para seres humanos e para o meio ambiente.

METODOLOGIA

Para este estudo foram idealizados 31 derivados (compostos **2-32**) do ácido cinâmico (**1**, R = H), cujas estruturas são apresentadas na Figura 1. As estruturas moleculares e os códigos SMILES correspondentes foram determinados utilizando o software ChemSketch.

Figura 1 - Representação estrutural do ácido cinâmico e de seus derivados



Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Na sequência, diversas ferramentas computacionais foram utilizadas para determinar propriedades farmacocinéticas e terapêuticas dos compostos idealizados. A ferramenta Molinspiration foi utilizada para calcular propriedades moleculares e avaliar a bioatividade das substâncias idealizadas. A ferramenta Osiris foi utilizada para avaliar o potencial de risco toxicológico associado a essas substâncias. Por fim, a ferramenta Swiss Target Prediction foi utilizada para realizar previsões de alvos enzimáticos que podem ser afetados por essas substâncias. A combinação dessas ferramentas computacionais é essencial para uma compreensão abrangente das características e dos potenciais efeitos de substâncias químicas em pesquisa e desenvolvimento de novas entidades bioativas.



RESULTADOS E DISCUSSÕES

Por meio da ferramenta Molinspiration avaliou-se parâmetros moleculares relacionados à biodisponibilidade oral, com base na "regra dos cinco" de Lipinski. Esta regra estabelece critérios essenciais para a avaliação de compostos quanto à sua capacidade de absorção oral, incluindo $\text{miLogP} \leq 5,00$, MM (massa molecular) ≤ 500 g/mol, TPSA (área de superfície polar topológica) $\leq 140 \text{ \AA}^2$; nALH (número de átomos de hidrogênio aceitadores de ligação) ≤ 10 e nDLH (número de átomos de hidrogênio doadores de ligação) ≤ 5 . Segundo a regra de Lipinski, compostos que violam mais do que um desses parâmetros, que podem enfrentar desafios de biodisponibilidade.

Tabela 1 - Propriedades moleculares e predição de bioatividades, calculadas na ferramenta Molinspiration, dos compostos 1-32.

a	b	c	D	e	f	g	h	i	j	k	l	m
1	1,91	37,30	148,16	2	1	0	-0,74	-0,40	-1,14	-0,47	-0,98	-0,47
2	2,53	26,30	162,19	2	0	0	-0,92	-0,52	-1,16	-0,69	-1,02	-0,47
3	2,90	26,30	176,22	2	0	0	-0,88	-0,46	-1,09	-0,58	0,94	-0,45
4	3,40	26,30	190,24	2	0	0	-0,66	-0,38	-0,93	-0,45	-0,74	-0,27
5	3,96	26,30	204,27	2	0	0	-0,47	-0,28	-0,75	-0,29	-0,56	-0,14
6	4,47	26,30	218,30	2	0	0	-0,35	-0,23	-0,63	-0,18	-0,43	-0,07
7	4,18	26,30	218,30	2	0	0	-0,39	-0,21	-0,66	-0,22	-0,36	-0,13
8	4,97	26,30	232,32	2	0	0	-0,27	-0,20	-0,53	-0,10	-0,34	-0,03
9	5,99	26,30	260,38	2	0	1	-0,14	-0,16	-0,36	0,03	-0,20	0,03
10	7,00	26,30	288,43	2	0	1	-0,05	-0,15	-0,25	-0,12	-0,08	0,04
11	4,43	26,30	230,31	2	0	0	-0,23	-0,09	-0,49	-0,08	-0,31	0,06
12	3,63	26,30	224,26	2	0	0	-0,46	-0,20	-0,51	-0,24	-0,52	-0,13
13	5,05	23,30	280,37	2	0	1	-0,27	-0,26	-0,41	0,04	-0,38	-0,11
14	5,52	26,30	280,37	2	0	1	-0,26	-0,26	-0,33	0,08	-0,34	-0,11
15	4,04	35,54	294,35	3	0	0	-0,23	-0,22	-0,36	-0,04	-0,35	-0,08
16	4,12	26,30	238,29	2	0	0	-0,21	-0,09	-0,40	-0,08	-0,20	0,02
17	4,33	26,30	252,31	2	0	0	-0,11	-0,07	-0,27	0,05	-0,17	0,05
18	3,25	35,54	254,28	3	0	0	-0,36	-0,24	-0,35	-0,21	-0,44	-0,11
19	3,01	52,61	282,30	4	0	0	-0,37	-0,27	-0,30	-0,04	-0,52	-0,14
20	3,83	52,61	282,30	4	0	0	-0,31	-0,26	-0,36	-0,08	-0,35	-0,13
21	3,80	52,61	282,30	4	0	0	-0,35	-0,28	-0,38	-0,06	-0,36	-0,15
22	3,21	29,10	203,28	2	1	0	-0,27	-0,12	-0,76	-0,53	-0,43	-0,15
23	4,89	20,31	259,39	2	0	0	0,02	-0,06	-0,33	-0,14	-0,17	-0,03
24	4,22	29,10	231,34	2	1	0	-0,10	-0,05	-0,54	-0,31	-0,23	-0,03
25	3,67	29,10	229,32	2	1	0	-0,10	-0,04	-0,48	-0,34	-0,17	-0,04
26	4,22	29,10	231,34	2	1	0	-0,10	-0,05	-0,54	-0,31	-0,23	-0,03
27	3,40	29,10	217,31	2	1	0	-0,29	-0,14	-0,80	-0,52	-0,32	-0,19
28	3,47	29,10	223,28	2	1	0	-0,39	-0,21	-0,41	-0,48	-0,53	-0,19
29	3,17	29,10	237,30	2	1	0	-0,16	-0,04	-0,39	-0,27	-0,23	-0,06
30	3,38	74,92	268,27	5	1	0	-0,39	-0,30	-0,45	-0,56	-0,53	-0,22
31	3,40	74,92	268,27	5	1	0	-0,40	-0,26	-0,39	-0,44	-0,48	-0,25
32	3,43	74,92	268,27	5	1	0	-0,38	-0,22	-0,40	-0,37	-0,46	-0,23

Legenda: (a) compostos; (b) miLogP ; (c) TPSA; (d) MM; (e) nALH; (f) nDLH; (g) nviolações; (h) liganteGPCR; (i) Modulador de canal iônico; (j) inibidor de quinase; (k) ligante receptor nuclear; (l) inibidor de protease; (m) inibidor de enzima.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).



É possível observar que, dentre os 32 compostos avaliados, apenas quatro compostos (**9, 10, 13 e 14**) violam um regra dos cinco de Lipinski, por apresentarem LogP > 5,0. Desta forma, os compostos avaliados possuem propriedades moleculares condizentes com fármacos de administração oral. As potenciais bioatividades foram determinadas a partir de escore calculado pela ferramenta Molinspiration: (i) se o escore de bioatividade for maior que 0,00, a substância avaliada possui atividade biológica considerável; (ii) se o escore de bioatividade for de -0,50 a 0,00 a substância avaliada possui atividade moderada; (iii) se o escore de bioatividade for menor que -0,50, a substância avaliada é inativa (VERMA, 2012). Foram destacados, em vermelho, os escores positivos, relacionados a predição positiva da bioatividade avaliada. As bioatividades previstas com mais frequência para os compostos avaliados são ligante receptor nuclear e inibidor de enzima.

A ferramenta Osiris foi utilizada para predição de possíveis efeitos tóxicos para os compostos em estudo. Ela utiliza um sistema visual de cores (vermelho, amarelo e verde) para indicar se o composto tem alto, moderado ou baixo potencial de toxicidade. Essas informações contribuem para a tomada de decisão sobre segurança e viabilidade do uso de substâncias em futuras etapas durante a pesquisa e desenvolvimento de fármacos.

Tabela 2 - Predição de toxicidade, determinadas na ferramenta Osiris, para os compostos 1-32.

Compostos	Toxicidade				Compostos	MT	TM	IR	RP
	MT	TM	IR	RP					
1	Verde	Verde	Vermelho	Verde	17	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde
2	Verde	Verde	Vermelho	Verde	18	Verde	Verde	Vermelho	Verde
3	Verde	Verde	Vermelho	Verde	19	Verde	Verde	Vermelho	Verde
4	Verde	Verde	Vermelho	Verde	20	Verde	Verde	Vermelho	Verde
5	Verde	Verde	Vermelho	Verde	21	Verde	Verde	Vermelho	Verde
6	Vermelho	Verde	Vermelho	Verde	22	Verde	Verde	Verde	Verde
7	Verde	Verde	Vermelho	Vermelho	23	Verde	Verde	Verde	Verde
8	Verde	Verde	Vermelho	Verde	24	Verde	Verde	Verde	Verde
9	Verde	Verde	Vermelho	Verde	25	Verde	Verde	Verde	Verde
10	Verde	Verde	Vermelho	Verde	26	Verde	Verde	Verde	Verde
11	Verde	Verde	Vermelho	Verde	27	Verde	Verde	Verde	Verde
12	Verde	Verde	Vermelho	Verde	28	Verde	Verde	Verde	Verde
13	Verde	Verde	Vermelho	Verde	29	Verde	Verde	Verde	Verde
14	Verde	Verde	Vermelho	Verde	30	Verde	Verde	Verde	Verde
15	Verde	Vermelho	Vermelho	Verde	31	Verde	Verde	Verde	Verde
16	Verde	Verde	Vermelho	Verde	32	Verde	Verde	Verde	Verde

Legenda: MT: mutagênico; TM: tumorigênico; IR: irritante; RP: reprotóxico.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

É possível observar que, o efeito irritante foi a toxicidade mais frequente prevista para o conjunto de substâncias avaliadas (compostos **1-21**); o efeito tumorigênico foi



previsto para os compostos **14** e **17**; o efeito mutagênico foi previsto para o composto **6** e o efeito reprotóxico foi previsto para o composto **7**. Esses resultados indicam que, dentre os derivados avaliados, as amidas são as mais seguras em relação aos quatro modelos de toxicidade avaliados.

O terceiro recurso utilizado foi o Swiss Target Prediction, que fornece estimativas das interações com alvos macromoleculares para o composto em estudo. Esta plataforma é essencial para identificar e compreender os possíveis alvos biológicos do composto em estudo, permitindo uma análise detalhada das interações moleculares. Essas estimativas são cruciais para avaliar o impacto potencial do composto em sistemas biológicos e orientar pesquisas futuras para compreender os mecanismos de ação e os efeitos terapêuticos ou biológicos associados a essa substância.

Tabela 3 - Predição de alvos enzimáticos, determinadas na ferramenta Swiss Target Prediction, para os compostos 1-32.

Composto	Alvo	Classe do Alvo
1	Anidrase carbônica II	Liase
2	Anidrase carbônica II	Liase
3	Anidrase carbônica XII	Liase
4	Anidrase carbônica I	Liase
5	Anidrase carbônica XII	Liase
6	Aldose redutase	Enzima
7	Anidrase carbônica XII	Liase
8	Anidrase carbônica XII	Liase
9	Lipase monoglicérido	Enzima
10	DNA polimerase beta	Enzima
11	Lipase monoglicérido	Enzima
12	Anidrase carbônica II	Liase
13	Receptor canabinoide	Receptores acoplados às proteínas G
14	Receptor metabotrópico de glutamato 2	Receptores acoplados às proteínas G
15	Aldo-ceto-redutase	Enzima
16	Anidrase carbônica IX	Liase
17	Anidrase carbônica IX	Liase
18	Receptor metabotrópico de glutamato 2	Receptores acoplados às proteínas G
19	MAP Quinase p38 alpha	Quinase
20	Receptor GABA-A	Canais iônicos regulados por ligantes
21	Caspase-3, Anidrase carbônica VII	Protease
22	Receptor de melatonina	Receptores acoplados às proteínas G
23	Receptor de melatonina	Receptores acoplados às proteínas G
24	Receptor de melatonina	Receptores acoplados às proteínas G
25	Receptor de melatonina	Receptores acoplados às proteínas G
26	Receptor de melatonina	Receptores acoplados às proteínas G
27	Receptor de melatonina	Receptores acoplados às proteínas G
28	Metaloproteínase matriz	Protease
29	Metaloproteínase matriz	Protease



30	Glicogênio Sintase Quinase 3	Quinase
31	Proteína de Repetição Rica em Leucina	Quinase
32	Receptor do fator de crescimento epidérmico	Quinase

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

CONCLUSÃO

Os dados apresentados indicam que as substâncias avaliadas possuem propriedades moleculares adequadas para candidatos a fármacos e alvos moleculares diferenciados, sendo os mais frequentes as anidrases carbônicas e os receptores de melatonina. Além disso, as substâncias avaliadas possuem um ou nenhum dos efeitos tóxicos avaliados. Conclui-se que, as ferramentas computacionais utilizadas contribuíram para prever efeitos tóxicos, biodisponibilidade oral e bioatividades das substâncias idealizadas. Desta forma, esta pesquisa prepara o terreno para estudos *in vitro* mais aprofundados, ao direcionar os estudos subsequentes para as substâncias mais promissoras, estabelecendo uma abordagem integrada que combina análises *in silico* com experimentos *in vitro* e *in vivo*.

Agradecimentos

À UTFPR pelo apoio financeiro.

Conflito de interesse

Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

- AYOUB, I. M. et al. Anti-Allergic, anti-inflammatory and anti-hyperglycemic activity of *Chasmanthe aethiopica* leaf extract and its profiling using LC/MS and GLC/MS. **Plants**, v. 10, n. 6, p. 1118, 2021.
- CALIXTO, P. S. et al. In silico study examining new phenylpropanoids targets with antidepressant activity. **Current Drug Targets**, v. 22, n. 5, p. 539-554, 2021.
- GUNASEKARAN, S. et al. Protective effect of p-methoxycinnamic acid, an active phenolic acid against 1, 2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis: Modulating biotransforming bacterial enzymes and xenobiotic metabolizing enzymes. **Molecular and cellular biochemistry**, v. 394, n. 1, p. 187-198, 2014.
- LI, Q. et al. Phenylpropanoid glycosides from the fruit of *Lycium barbarum* L. and their bioactivity. **Phytochemistry**, v. 164, p. 60-66, 2019.
- PARANHOS, R. O. S.; OLIVEIRA, L. S. Os benefícios medicinais da própolis verde (*Baccharis dracunculifolia* dc), utilizada popularmente através de suas propriedades antiinflamatória e antibacteriana. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 10, p. 1208-1221, 2021.

XIII Seminário de Extensão e Inovação
XXVIII Seminário de Iniciação Científica e Tecnológica da UTFPR

Ciência e Tecnologia na era da Inteligência Artificial: Desdobramentos no Ensino Pesquisa e Extensão
20 a 23 de novembro de 2023 - *Campus Ponta Grossa, PR*



SEI-SICITE
2023



SONG, D. et al. In vitro and in vivo evaluation of antiviral activity of a phenylpropanoid derivative against spring viraemia of carp virus. **Virus Research**, v. 291, 2021.

TSUKUDA, Y. et al. Structure–activity relationships of antifungal phenylpropanoid derivatives and their synergy with n-dodecanol and fluconazole. **Letters in Applied Microbiology**, 2021.