

## Estudo *in silico* de potenciais compostos anticâncer derivados de biflorina

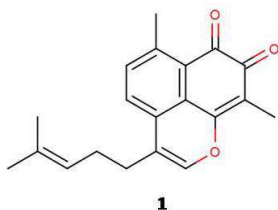
Ana Caroline V. Martins<sup>1</sup> (PG) \*, Pedro de Lima Neto<sup>1</sup> (PQ), Maria Goretti de-V. Silva<sup>1</sup> (PQ), Valder N. Freire<sup>1</sup> (PQ). [carolinevmartins@gmail.com](mailto:carolinevmartins@gmail.com)

<sup>1</sup> Universidade Federal do Ceará

Palavras Chave: *biflorina*, *in silico*, atividade anticâncer, Caco2, BBB.

### Introdução

A utilização de métodos *in silico* tem se mostrado uma ótima estratégia para acelerar a descoberta de possíveis fármacos. O desenho de protótipos de fármacos *in silico* envolve desde o estudo da relação estrutura-atividade (SAR), até estudos que consideram a farmacocinética dos compostos (ADME). No presente estudo, o foco foi a obtenção de possíveis compostos com atividade anticâncer derivados da biflorina, produto natural isolado a partir das raízes da *Capraria biflora*, planta presente em todo o continente americano. A biflorina (**1**) tem mostrado uma forte atividade citotóxica contra várias linhagens de células tumorais, além de aumentar a sobrevivência de camundongos portadores de diferentes tipos de tumores, indicando um uso antitumoral promissor<sup>1</sup>. Esse trabalho buscou, por meio do estudo computacional, aprimorar o potencial antitumoral da biflorina a partir de sua modificação estrutural.

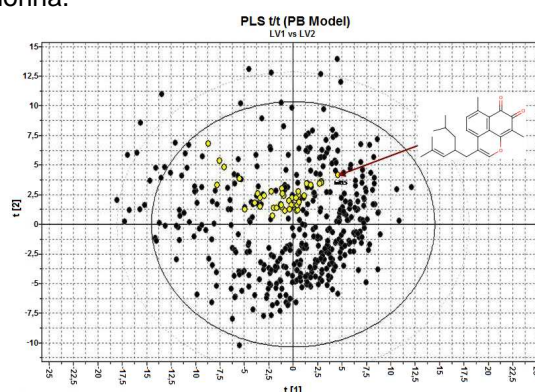


### Resultados e Discussão

Os ensaios *in silico* foram realizados usando os seguintes programas: Marvin Sketch (ChemAxon), para gerar as estruturas 3D e valores de pKa e Molinspiration (Cheminformatics) para os cálculos de vários parâmetros físico-químicos como peso molecular (PM), da área de superfície polar (PSA), de logP, dentre outros. O programa Molinspiration foi empregado também para os cálculos de predição da atividade dos compostos frente às proteínas GPCRs, quinases que são relacionadas à atividade antitumoral<sup>2</sup>. Dentre todas as 41 moléculas obtidas a partir da biflorina, apenas 5 apresentaram indicação de atividade frente às quinases inferior à biflorina, indicando que a maioria dos derivados devem ter maior potencial de inibição que a biflorina. A técnica quimiométrica PCA (Análise das Componentes Principais) foi utilizada para explorar e definir o espaço físico-químico dos derivados da biflorina, usando o pacote computacional VolSurf-X em plataforma LINUX (Tripos-Molecular Discovery Ltd.). Os campos de interações moleculares foram gerados pelo programa GRID empregando cinco sondas químicas virtuais: SIZE, DRY, H<sub>2</sub>O, N e O

carbonílico, que geram 128 descritores considerando lipofilicidade e hidrofiliabilidade, polarizabilidade, logP, entre outras propriedades. A análise dos dados com as 41 moléculas indicou que o uso da sonda H<sub>2</sub>O promovia o melhor resultado com 91,33% de variância com dois componentes (PC1 e PC2). A capacidade de permeabilidade das moléculas foram testadas *in silico* através dos modelos BBB (barreira hematoencefálica) e Caco2 (parede intestinal) implementados no VolSurf-X. Para os ensaios no modelo Caco2, somente seis das 41 moléculas testadas apresentaram moderada permeabilidade, enquanto que no modelo BBB, 38,58% das moléculas analisadas apresentaram permeabilidade adequada com valores maiores que 0,5, sendo que a isobutilbiflorina apresentou o resultado mais auspicioso (fig 1).

**Figura 1.** PLS score plot do modelo BBB para a projeção do banco de moléculas derivadas da biflorina.



### Conclusões

Dentre os derivados da biflorina obtidos *in silico*, os mais promissores são como inibidores de quinases e não foi observada correlação entre a atividade e as propriedades calculadas, com exceção do pKa. A permeabilidade observada no modelo BBB indica derivados da biflorina capazes de agir no sistema nervoso e novas propriedades devem ser calculadas para explicar o espaço químico-biológico responsável pela atividade desses compostos.

### Agradecimentos

CAPES, CNPq, CENAPAD-UFC, NEQUIMED.

<sup>1</sup> Montenegro, R. C.; Busbanol, R. M. R.; Da-Silva, M. N.; et al. *Med. Chem.* **2013**, 3, 179.

<sup>2</sup> Avila, C. M.; Romeiro, N. C. *Rev. Virtual Quim.*, **2010**, 2, 59.