

Triagem *in silico* de bioatividade de compostos encontrados na espécie *Stryphnodendron pulcherrimum*

In silico screening of compounds found in the *Stryphnodendron pulcherrimum* species

Giovanna Siqueira Bocchi¹

Camila Moreira Caetano Vaz¹

André Fleury Cunha Passaglia²

Leonardo Luiz Borges³

Resumo

O presente artigo diz respeito a um estudo experimental computacional (*in silico*) com o objetivo de elucidar os efeitos biológicos ativos de compostos encontrados na espécie *S. pulcherrimum* (“barbatimão”) e identificar as moléculas potenciais para ação antimicrobiana. Os componentes químicos do *Stryphnodendron pulcherrimum* foram levantados em literatura por meio dos sites Pubmed, Scielo e ScienceDirect. Em seguida, foram determinadas as propriedades farmacocinéticas e os mecanismos de ação dos compostos identificados pelas plataformas “SwissADME”, “SwissTarget” e “PASS Prediction”. Para maior compreensão das atividades biológicas potenciais para efeito antibacteriano, utilizou-se a base de dados “BindingDB”, a fim de reconhecer e comparar outras moléculas que atuam de forma potente (menor IC50) sobre alvos responsáveis por atividades antibacterianas. Dentre os compostos descritos, 8 foram abordados a partir de uma revisão bibliográfica. Ao se considerar as previsões farmacocinética e toxicológica, apenas 2 moléculas (metaloproteína I e II) apresentaram-se promissoras à atividade biológica antibacteriana do *Stryphnodendron pulcherrimum*. Atualmente, o tratamento da infecção pelo *S. aureus* vem sendo cada vez mais modificado, em decorrência da resistência adquirida com o uso excessivo dos antibióticos e com o surgimento de novas cepas, justificando a necessidade de busca por novas moléculas, possivelmente modificadoras da doença e com menos efeitos colaterais que os fármacos atualmente utilizados. Os resultados do presente estudo favorecem desenvolvimento de futuros testes *in vitro* e *in vivo* que corroborem com as análises *in silico* obtidas nesta pesquisa.

Palavras Chave: Efeito Antibacteriano; Modelagem Farmacofórica; Plantas Mediciniais; Produtos naturais.

¹ Graduação em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás).

² Graduação em Medicina pela Faculdade Ceres (Faceres).

³ Doutor Ciências Farmacêuticas, professor da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás) e da Universidade Estadual de Goiás (UEG).



Abstract

This article concerns a computational experimental study (*in silico*) with the objective of elucidating the active biological effects of compounds found in the species *S. pulcherrimum* (“barbatimão”) and identifying potential molecules for antimicrobial action. The chemical components of *Stryphnodendron pulcherrimum* were identified in the literature through the websites Pubmed, Scielo and ScienceDirect. Next, the pharmacokinetic properties and mechanisms of action of the compounds identified by the “SwissADME”, “SwissTarget” and “PASS Prediction” platforms were determined. To better understand the potential biological activities for antibacterial effects, the “BindingDB” database was used in order to recognize and compare other molecules that act potently (lower IC50) on targets responsible for antibacterial activities. Among the compounds described, 8 were addressed based on a literature review. When considering the pharmacokinetic and toxicological predictions, only 2 molecules (metalloproteins I and II) showed promise for the antibacterial biological activity of *Stryphnodendron pulcherrimum*. Currently, the treatment of *S. aureus* infection has been increasingly modified, as a result of resistance acquired through the excessive use of antibiotics and the emergence of new strains, justifying the need to search for new molecules, possibly disease-modifying and with fewer side effects than currently used drugs. The results of the present study favor the development of future *in vitro* and *in vivo* tests that corroborate the *in silico* analyzes obtained in this research.

Keywords: Antibacterial Effect; Pharmacophoric Modeling; Medicinal plants; Natural Products.

INTRODUÇÃO

Stryphnodendron pulcherrimum pertence à família *Fabaceae Mimosoideae*, sendo popularmente conhecida como “barbatimão”, “fava-branca” ou “baginha”. É uma árvore bastante copada, mais baixa e com sombra densa, normalmente encontrada na Amazônia e no sul da Bahia nas florestas Amazônica e Atlântica¹. Além disso, é considerada a árvore brasileira mais utilizada para tratar feridas e infecções².

As cascas do caule da espécie *Stryphnodendron pulcherrimum* são amplamente utilizadas na medicina popular. Pesquisas relatam a sua potencialidade para tratar infecções, feridas cutâneas e ulcerativas e doenças de distúrbios inflamatórios, sob a forma de suspensão do pó derivado da casca, além de ser uma boa fonte de antioxidantes³. Há ainda relatos do uso das cascas do caule dessas árvores na medicina tradicional, com a finalidade de preparar decocções ou infusões para serem administradas topicamente no tratamento de distúrbios uterinos e vaginais, infecções urinárias, lesões de pele, feridas ulcerativas, contusões e inflamações⁴.

Em estudo *in vitro*, foi avaliado o extrato etanólico de *Stryphnodendron pulcherrimum* (SPEE) com atividades farmacológicas e terapêuticas para formulação de uma pomada através do componentes químicos da casca de seu caule. Foram identificados 13 compostos, incluindo derivados de ácidos orgânicos simples e um alto teor de taninos condensados, principalmente proantocianidinas oligomérica, podendo ser responsáveis pelo excelente efeito antibacteriano contra bactérias gram positivas como *S. aureus*. Além disso, foram confirmadas as atividades antibacterianas e não foi relatado citotoxicidade dos componentes da SPEE⁵.



Para determinar a ação antibacteriana do componente, foi realizado um teste *in vivo*, com camundongos *Mus Musculus*. Primeiramente, os machos foram divididos em grupos experimentais e anestesiados e estes submetidos à tricotomia dorsal com punch de biópsia (5 mm), sendo esse material coletado e preparado para cultura. Vinte e quatro horas depois, avaliou-se o crescimento das colônias, contando-se as unidades formadoras de colônias. Em seguida, dividiu-se os camundongos em grupos para tratamento, sendo de controle positivo (pomada Kollagenase), controle negativo (vaselina) e o de tratamento (pomada com SPEEO).

Os resultados obtidos mostraram que o extrato à base de pomada desta espécie teve boa absorção e não causou irritação na pele dos camundongos na dose de 1000 mg/kg, além de ter sido mais eficaz que os outros tratamentos⁵. Dentro desse contexto, a espécie *Stryphnodendron pulcherrimum*, possui potencial para a obtenção de compostos com atividade antibacteriana que podem ser utilizados, mais especificamente, como uma nova alternativa terapêutica contra a infecção de pele por *S. aureus*.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo experimental computacional. Os componentes químicos do *Stryphnodendron pulcherrimum* foram levantados em bibliografia científica presente nos sites Pubmed, Scielo e SienceDirect. As propriedades farmacocinéticas dos compostos identificados foram feitas pela plataforma “SwissADME”⁶, a predição de receptores-alvo pela “SwissTarget”⁷ e a predição de bioatividade pelo “PASS Prediction”⁸.

RESULTADOS

Todos os componentes foram submetidos à análise de predição farmacocinética avaliando, portanto, o alvo de cada um dos componentes. Dentre os compostos descritos na literatura dessas espécies, 8 foram abordados como o foco desse projeto: ácido gálico, catequina, epicatequina, galocatequina, epigalocatequina, robinetinidol, ácido cafeico e rutina. Inicialmente foi analisado os SMILES canônicos de cada uma dessas moléculas e, em seguida, foi identificado as propriedades farmacocinéticas e classificação “Druglikeness” das substâncias encontradas.

Todos os compostos demonstraram não serem “BBB permeant”. Após esta etapa, os compostos passaram por predição *in silico* de atividades biológicas, a partir dos servidores Swiss Target Prediction e PASS prediction. As predições baseiam-se na premissa de que moléculas estruturalmente semelhantes atuam em alvos e geram atividades também semelhantes, predizendo receptores-alvo e ações biológicas.



A ferramenta do SwissTargetPrediction é utilizada para estimar os alvos moleculares mais prováveis de cada molécula, selecionando-se para análise apenas os 15 primeiros sugeridos. Dentre os alvos obtidos, a metaloproteína I e II, presentes no ácido cafeico, são as mais promissoras para a elaboração de uma pomada de caráter antibacteriano.

Já no PASS Prediction, as moléculas foram avaliadas a partir dos valores de $P_a > 0,7$ (P_a corresponde a probabilidade de a substância apresentar a propriedade biológica sugerida) e $P_i < 0,05$ (P_i corresponde a probabilidade de a substância não apresentar a propriedade biológica sugerida). Dentre os resultados obtidos, as atividades biológicas mais promissoras que apresentam uma possível relação com a atividade antibacteriana foram a de inibidor da lisostafina e inibidor da fragilisina.

DISCUSSÃO

O *Staphylococcus aureus* é uma bactéria do grupo dos cocos gram-positivos, capaz de ocasionar infecções de pele, pneumonia, meningite, entre outros. Dentre as infecções cutâneas, pode-se destacar a foliculite simples e o impetigo, além dos furúnculos e carbúnculos, que afetam o tecido subcutâneo e produzem efeitos sistêmicos, como febre. As doenças provocadas pelo *S. aureus* podem ser decorrentes da invasão direta dos tecidos, de bacteremia primária ou, exclusivamente, ser devido às toxinas que ele produz.

Classicamente, a análise do mecanismo de invasão do *S. aureus* revela que, no primeiro momento, essa bactéria adere à pele ou à mucosa para, em seguida, romper as barreiras do epitélio, comprometendo diversas estruturas de ligações intercelulares, como desmossomos e junções de aderência.

Após a invasão do epitélio, o *S. aureus* utiliza diversas estratégias para permitir a sua sobrevivência e proliferação no organismo hospedeiro, como a opsonização do complemento, a neutralização da fagocitose e a inibição das respostas imunes humoral e celular. A capacidade de colonização e a patogenicidade do *S. aureus* são, portanto, uma consequência de seus fatores de virulência, os quais têm papel relevante na adesão celular, na captação de nutrientes e na sua evasão da resposta imunológica do hospedeiro.

Atualmente, o tratamento da infecção pelo *S. aureus* vem sendo cada vez mais modificado, em decorrência da resistência adquirida com o uso excessivo dos antibióticos e com o surgimento de novas cepas. As infecções de pele pelo *Staphylococcus aureus*, em sua maioria, são tratadas com o uso de medicamentos via oral combinados com o uso tópico¹⁰. À vista disso, identificou-se que as moléculas de ácido gálico, catequina, epicatequina, galocatequina, epigalocatequina, robinetinedol, ácido cafeico e rutina, presentes na *S. pulcherrimum*, passaram por todos os filtros de predição de atividade biológica antimicrobiana.



As predições de atividade evidenciaram atividades como inibição da lisostafina, inibição da fragilisina e inibidor de peroxidase, que evidentemente contribuiram para se obter efeito cicatrizante. Abre-se, portanto, a perspectiva de ampliação de estudos *in silico* que demonstrem mais profundamente as semelhanças estruturais entre compostos que têm as atividades identificadas e as moléculas da *S. pulcherrimum* (modelos farmacofóricos)¹¹, além de se realizar simulações com as conformações dos marcadores químicos e a estrutura do receptor-alvo biológico, a fim de esclarecer se há interação favorável entre tais moléculas e o sítio ligante¹². Tais resultados podem ser utilizados, ainda, para traçar novos estudos *in vitro* e *in vivo*.

CONCLUSÃO

Foram encontrados 2 compostos químicos mais promissores, que é o inibidor da lisostafina e o inibidor da fragilisina, presentes no *Stryphnodendrum pulcherrimum* com propriedades farmacocinéticas e toxicológicas adequadas para o efeito antibacteriano. Os resultados aqui obtidos abrem perspectivas para futuros testes *in vitro* e *in vivo* que possivelmente confirmem as análises *in silico*.

REFERÊNCIAS

1. Ricardo LM, Dias BM, Mügge FLB, Leite VV, Brandão MGL. Evidence of traditionality of Brazilian medicinal plants: The case studies of *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão) barks and *Copaifera* spp. (copaíba) oleoresin in wound healing. *J Ethnopharmacol.* 2018;219:319-336.
2. Souza-Moreira TM, Queiroz-Fernandes GM, Pietro RCLR. *Stryphnodendron* Species Known as "Barbatimão": A comprehensive report. *Molecules.* 2018;23(4):910.
3. Santos INLD, Lopes MTG, Valente MSF, Lima Júnior MDJV, Fraxe TDJP. Avaliação genética em sementes de *Stryphnodendron pulcherrimum* sob diferentes níveis de temperatura. *Sci For.* 2020;48.
4. Baldivia DDS, Leite DF, Castro DTHD, Campos JF, Santos UPD, Paredes-Gamero EJ, Carollo CA, Silva DB, De Picoli Souza K, Dos Santos EL. Evaluation of In Vitro Antioxidant and Anticancer Properties of the Aqueous Extract from the Stem Bark of *Stryphnodendron adstringens*. *IJMS.* 2018;19:2432.
5. Gomes PWP, Pamplona TCDL, Navegantes-Lima KC, Quadros LBG, Oliveira ALB, Santos SM, E Silva CYY, Silva MJC, Souza JNS, Quirós-Guerrero LM, et al. Chemical composition and antibacterial action of *Stryphnodendron pulcherrimum* bark extract, "barbatimão" species: Evaluation of its use as a topical agent. *Arabian Journal of Chemistry.* 2021;14:103183.
6. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep.* 2017;7:42717.



7. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Research*. 2019;47:W357–W364.
8. Filimonov DA, Lagunin AA, Glorizova TA, Rudik AV, Druzhilovskii DS, Pogodin PV, Poroikov VV. Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. *Chem Heterocycl Comp*. 2014;50:444–457.
9. Liu T, Lin Y, Wen X, Jorissen RN, Gilson MK. BindingDB: a web-accessible database of experimentally determined protein-ligand binding affinities. *Nucleic Acids Res*. 2007;35:198-201.
10. Santos ALD, Santos DO, Freitas CCD, Ferreira BLA, Afonso IF, Rodrigues CR, Castro HC. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. *J Bras Patol Med Lab*. 2007;43:413–423.
11. Dror O, Shulman-Peleg A, Nussinov R, Wolfson HJ. Predicting molecular interactions in silico: a guide to pharmacophore identification and its applications to drug design. *Curr Med Chem*. 2004;11(1):71-90.
12. Hawkins PC, Skillman AG, Nicholls A. Comparison of shape-matching and docking as virtual screening tools. *J Med Chem*. 2007;50(1):74-82.

Contato para correspondência:

Giovanna Siqueira Bocchi

E-mail:

bocchigiovanna@gmail.com

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos Próprios

