



Estudos computacionais da inibição da tirosinase por compostos químicos encontrados no óleo essencial de *Anemia tomentosa*

Danyo Maia Lima¹, Danilo Nascimento Costa¹, Vitor Breno Meira Pereira², Fabricio Santos Barbosa³, Rosane Moura Aguiar³, Vilisaimon da Silva de Jesus³

¹Programa Multicêntrico em Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Vitória da Conquista, Bahia, Brasil.

²Graduação em Farmácia, Departamento de Ciências e Tecnologias, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié, Bahia, Brasil. ³Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Jequié, Bahia, Brasil.

E-mail: danyo.farm@gmail.com

INTRODUÇÃO

As hiperpigmentações ocorrem devido ao aumento da pigmentação do local, ocorrido por meio de um processo denominado melanogênese, responsável pela produção da melanina (SOUZA; AMURIM; GRIGNOLI, 2018). Nesse contexto, a enzima que medeia a síntese de melanina é a tirosinase (Tyr), uma unidade molecular composta por átomos de cobre, que realiza reações catalíticas de oxirredução na produção do pigmento (MADDALENO et al., 2021).

Os produtos com ação inibidora da tirosinase disponíveis no mercado cosmético ainda apresentam efeitos colaterais indesejados, portanto, há a necessidade do desenvolvimento de novos produtos, principalmente de origem natural, que sejam eficazes contra os distúrbios de hiperpigmentação e com menos efeitos colaterais (Nazir et al., 2022).

OBJETIVO

O presente trabalho objetivou avaliar, com a utilização de estudos computacionais, a inibição da enzima tirosinase por meio de compostos químicos encontrados no óleo essencial de *Anemia tomentosa*.

METODOLOGIA



PDB 3NQ1

Modelagem por homologia

UCSF Chimera v1.16

PyMol v2.5.4

GROMACS 2023



P14679

AlphaFold

Estudos de acoplamento molecular

Autodock Tools 1.5.6

Discovery Studio v21.1.0

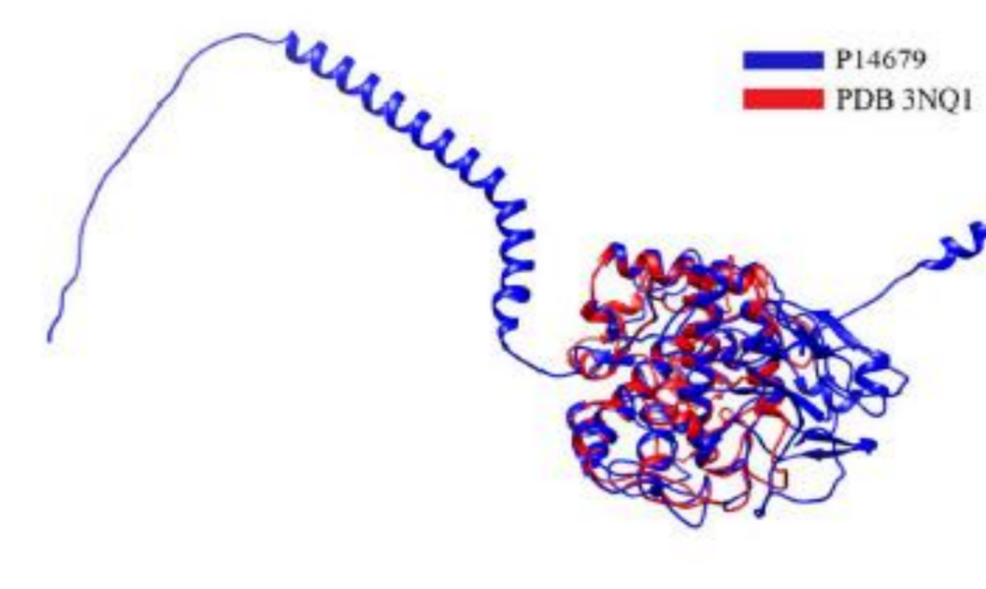
MarvinSketch

Simulação de dinâmica molecular

GROMACS 2023

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Figura 1 – Comparação entre as estruturas tridimensionais da tirosinase humana e bacteriana.



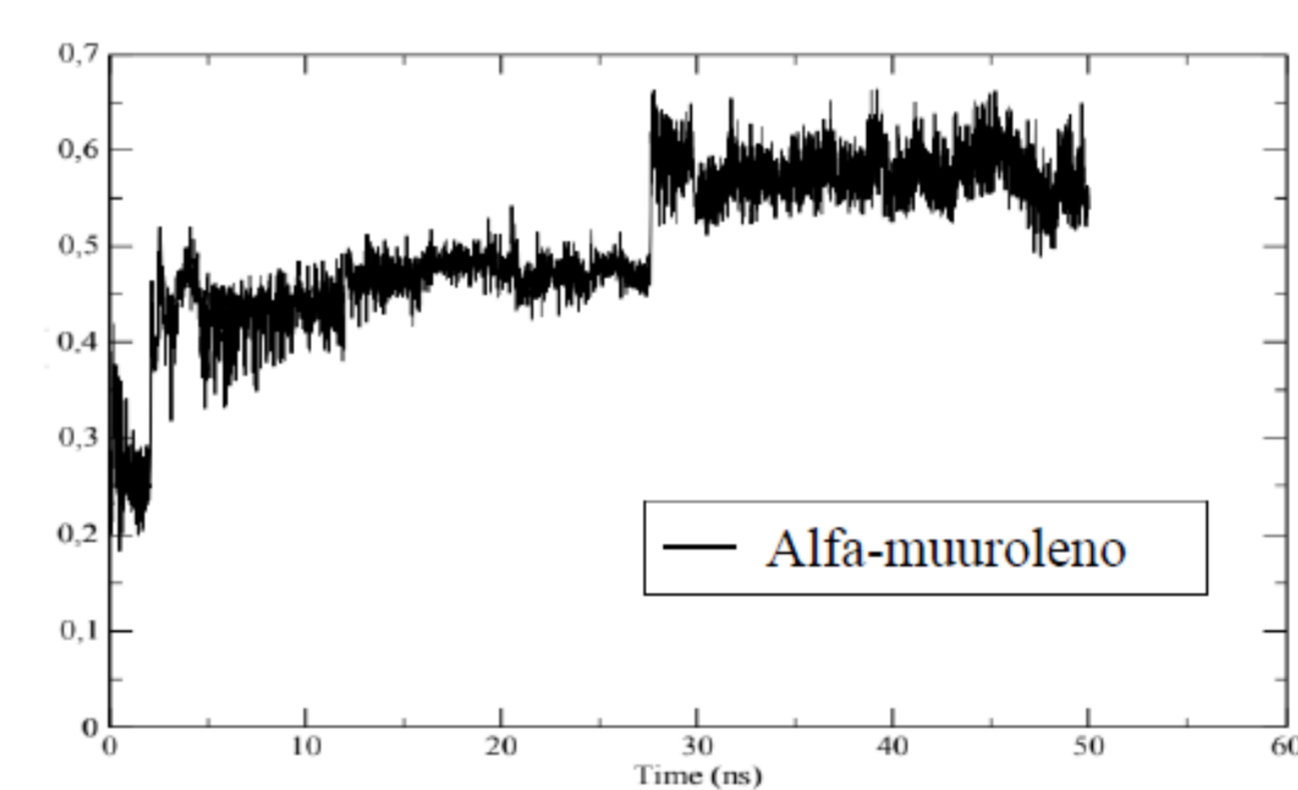
Legenda: Tirosinase humana (PDB 3NQ1) em azul; tirosinase bacteriana (P14679) em vermelho. Fonte: Autor (Figura gerada pelo programa UCSF Chimera 1.16).

Tabela 2 – Resultado do docking dos componentes do óleo essencial de *Anemia tomentosa* com a enzima tirosinase e dos padrões positivos

Molécula	Nome IUPAC	Energia de ligação (Kcal.mol ⁻¹)
7-epi-Silphiperfol-5-ene	cyclopenta(c)pentalene, 1,3a,4,5,5a,6,7,8-octahidro-1,2,3a,6-tetrametil-(1R,3aS,5aS,6R,8aR)	-7,24
9-Beta-presilpiperfolan-1-alfa-ol	1,1,2a,5-tetrametildecahidro-4aH-cyclopenta[cd]indeno-4a-ol	-6,51
Alfa-muuroloeno	(1R,4aR,8aS)-4,7-dimetil-1-(propano-2-yl)-1,2,4a,5,6,8a-hexahidroindolizina	-7,65
Cameroonan-7-alfa-ol	(1R,3aS,5aS,6R)-2,2,3a,6-tetrametildecahidrocyclopenta(c)pentaleno-1-ol	-6,56
Hexanal		-4,32
Prenopsan-8-ol	(2R,6S)-2,6,8,8-tetrametilbicyclo[4,3,2]undecano-1-ol (incorrect configuration definition!)	-5,38
Presilpiperfol-7-ene	(2aS,5R)-1,1,2a,5-tetrametil-2,2a,3,4,4a,5,6,7-octahidro-1H-cyclopenta[cd]indeno-7-ol	-7,14
Presilpiperfolan-8-ol	(2aS,5R,7bR)-1,1,2a,5-tetrametildecahidro-7bH-cyclopenta[cd]indeno-7b-ol	-6,25
Silphiperfol-5-ene		-6,85
Silphiperfolan-6-alfa-ol	(3R,3aS,5aS)-3,5a,7,8-tetrametil-1,2,3,3a,4,5,5a,6-octahidrocyclopenta(c)pentaleno	-6,49
Ácido kójico*	5-Hidroxy-2-(hidroximetil)-4H-pyran-4-one	-3,95
Hidroquinona*	Benzene-1,4-diol	-4,12
Arbutina*	4-Hidroxyphenyl-β-D-glucopyranoside	-5,08
Ácido ascórbico*	(5R)-[(1S)-1,2-Dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxyfuran-2(5H)-one	-3,47

Fonte: Autor
* controles positivos

Figura 7 – Gráfico do RMSD do ligante alfa-muuroloeno com a tirosinase na simulação de DM.



Fonte: autor

Figura 2 – Estruturas das moléculas componentes do óleo essencial de *Anemia tomentosa* com melhores resultados no estudo de acoplamento molecular com a tirosinase.

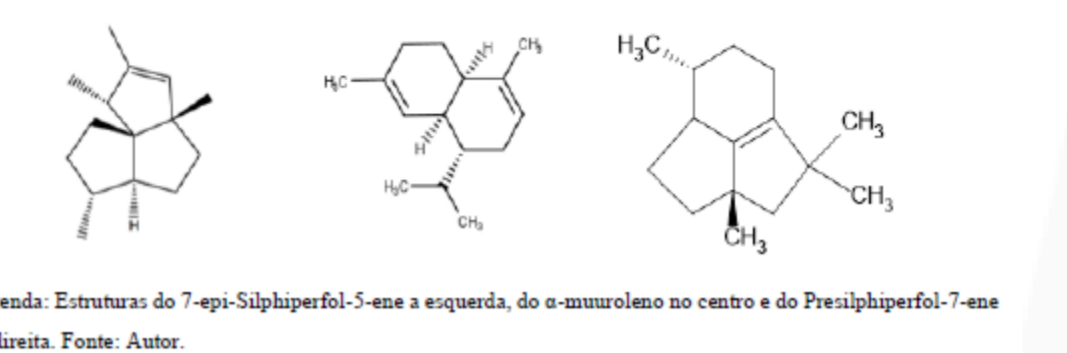
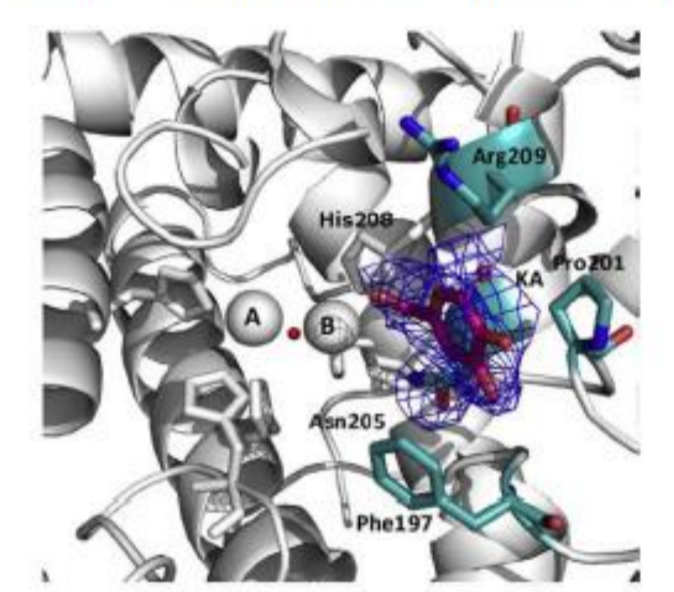
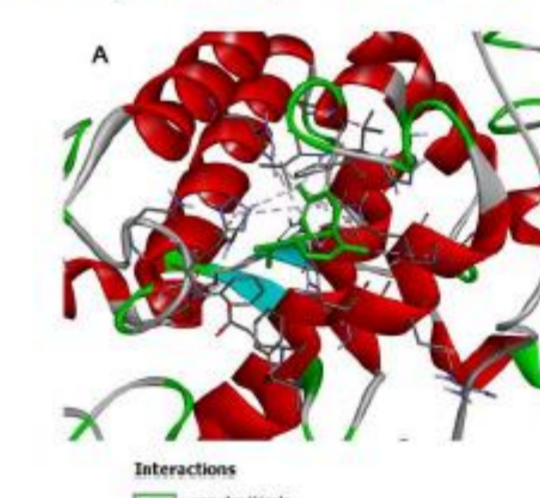


Figura 3 – Interações do ácido kójico com a enzima tirosinase PDB 3NQ1.



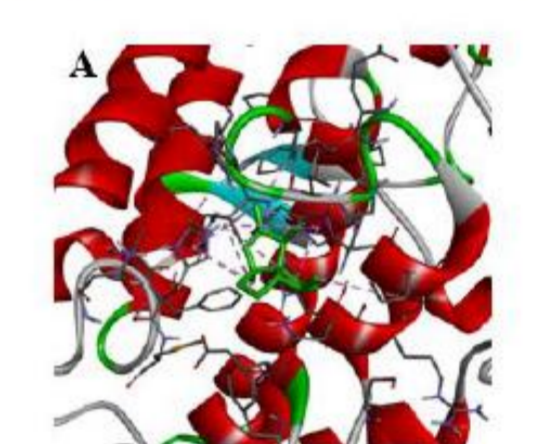
Fonte: Soudovskii et al., 2011.

Figura 4 – Mapa de interações do alfa-muuroloeno com os resíduos de aminoácidos da tirosinase



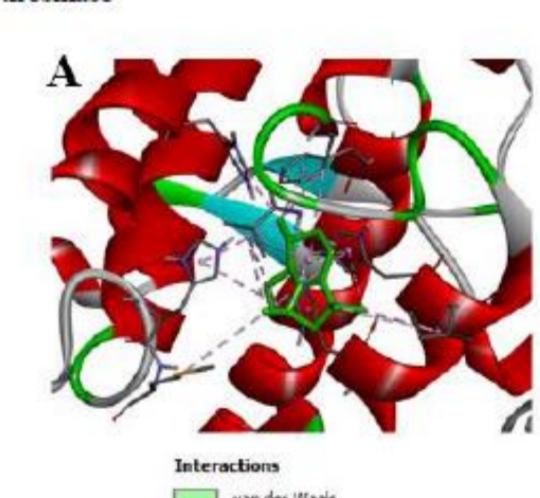
Legenda: (B) Interações do alfa-muuroloeno com os resíduos de aminoácidos da tirosinase. (A) composto em verde, no sítio ativo da enzima. Fonte: Autor (Figura gerada pelo programa Discovery Studio Visualizer 2021).

Figura 5 – Mapa de interações do 7-epi-Silphiperfol-5-ene com os resíduos de aminoácidos da tirosinase



Legenda: (B) Interações do 7-epi-Silphiperfol-5-ene com os resíduos de aminoácidos da tirosinase. (A) composto em verde, no sítio ativo da enzima. Fonte: Autor (Figura gerada pelo programa Discovery Studio Visualizer 2021).

Figura 6 – Mapa de interações do presilpiperfol-7-ene com os resíduos de aminoácidos da tirosinase



Legenda: (B) Interações do presilpiperfol-7-ene com os resíduos de aminoácidos da tirosinase. (A) composto em verde, no sítio ativo da enzima. Fonte: Autor (Figura gerada pelo programa Discovery Studio Visualizer 2021).

CONCLUSÃO

Os resultados encontrados nos estudos computacionais são promissores, o que torna importante o encaminhamento dessas moléculas para possíveis testes *in vitro* e *in vivo* que venham a confirmar atividade inibitória da ação da enzima tirosinase por estes compostos.

REFERÊNCIAS

- SOUZA, L. C. et al. O Uso Associado do Ácido Kójico e Ácido Glicólico como Alternativa à Hidroquinona no Tratamento de Melasma. Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Ano 03, Ed. 01, Vol. 02, pp. 49-68, Janeiro de 2018.
- MADDALENO, A. S. et al. Melanogenesis and Melasma Treatment. Cosmetics, v. 82, n. 8, 2021.
- NAZIR, Y. et al. Molecular docking, synthesis, and tyrosinase inhibition activity of acetophenone amide: Potential inhibitor of melanogenesis. BioMed research international, v. 2022, 2022.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório de Bioinformática e Química Computacional (LBQC), à Fundação de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB).