



PREDIÇÃO *IN SILICO* DA ATIVIDADE ANTIDIABÉTICA E AVALIAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS E TOXICOLÓGICAS DE COMPOSTOS DERIVADOS DE ANTOCIANINAS DO BOTÃO FLORAL DA BANANEIRA *musa spp.*

*IN SILICO PREDICTION OF ANTIDIABETIC ACTIVITY AND EVALUATION OF PHARMACOKINETIC AND TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS OF COMPOUNDS DERIVED FROM ANTHOCYANINS FROM BANANA FLOWER BUD *musa spp.**

João Paulo Souza Simão da Silva

Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, Brasil

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7761-3919>

E-mail: joaopaulosouza_@hotmail.com

Mirian Bomfim Fernandes

Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF, Brasil

Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-5244-7829>

E-mail: mirian.fbomfim@gmail.com

Jociel Honorato de Jesus

Centro Universitário Faema - UNIFAEMA, Brasil

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4588-2508>

E-mail: jociel.honorato@unifaema.edu.br

Taline Canto Tristão

Centro Universitário Faema - UNIFAEMA, Brasil

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-2787-080X>

E-mail: taline.tristao@unifaema.edu.br

Submetido: 16 fev. 2024.

Aprovado: 5 ago. 2025.

Publicado: 2 set. 2025.

E-mail para correspondência:

joaopaulosouza_@hotmail.com

Resumo: A diabetes mellitus tipo 2 é uma condição crônica que afeta milhões mundialmente, exigindo novas abordagens terapêuticas. Neste contexto, compostos naturais têm emergido como alternativas promissoras devido às suas potenciais propriedades antidiabéticas. O trabalho foca em avaliar, por meio de técnicas computacionais, a capacidade dos derivados de antocianinas isolados do botão floral da bananeira (*Musa spp.*) como candidatos a inibidores de MGAM (Maltase-Glucoamilase), bem como realizar a avaliação de características farmacocinética e toxicológicas, visando uma potencial validação de atividade antidiabética. A metodologia envolveu docking molecular e análises farmacocinética e toxicologia *in silico*. A validação do docking molecular mostrou que os derivados de antocianinas possuem alta afinidade pela enzima MGAM, com a delfinidina-3-rutinosídeo destacando-se por sua absorção eficaz e potencial antidiabético. Apesar da inibição do citocromo P450 sugerir cautela com interações medicamentosas, a não mutagenicidade e o



perfil toxicológico variável indicam uma base segura para futuras investigações. Desafios relacionados à biodisponibilidade, indicados pela regra de *Lipinski*, apontam para a necessidade de otimização para uso oral. Os resultados, demonstrando afinidade e potencial farmacocinético, indicam um caminho inovador no tratamento do diabetes mellitus tipo 2. A discussão ressalta o valor dos compostos naturais na medicina. A conclusão aponta para a necessidade de pesquisas futuras para transição dessas descobertas para a prática clínica, enfatizando a contribuição significativa do estudo no avanço de terapias antidiabéticas.

Palavras-chave: Antocianinas. Maltase-Glucoamilase. Avaliação Computacional.

Abstract: Type 2 diabetes mellitus is a chronic condition that affects millions worldwide, requiring new therapeutic approaches. In this context, natural compounds have emerged as promising alternatives due to their potential antidiabetic properties. The work focuses on evaluating, through computational techniques, the capacity of anthocyanin derivatives isolated from the banana flower bud (*Musa spp.*) as candidates for MGAM (Maltase-Glucoamylase) inhibitors, as well as carrying out the evaluation of pharmacokinetic and toxicological studies, aiming at potential validation of antidiabetic activity. The methodology involved molecular docking and *in silico* pharmacokinetic and toxicology analyses. Validation of molecular docking showed that anthocyanin derivatives have high affinity for the MGAM enzyme, with delphinidin-3-rutinoside standing out for its effective absorption and antidiabetic potential. Although the inhibition of cytochrome P450 suggests caution with drug interactions, the non-mutagenicity and variable toxicological profile indicate a safe basis for future investigations. Challenges related to bioavailability, indicated by Lipinski's rule, point to the need for optimization for oral use. The results, demonstrating affinity and pharmacokinetic potential, indicate an innovative path in the treatment of type 2 diabetes mellitus. The discussion highlights the value of natural compounds in medicine. The conclusion points to the need for future research to transition these findings into clinical practice, emphasizing the study's significant contribution to the advancement of antidiabetic therapies.

Keywords: Anthocyanins. Maltase-Glucoamylase. Computational Assessment.

Introdução

O diabetes *mellitus*, caracterizado por níveis elevados de glicose no sangue devido à produção insuficiente ou à resposta inadequada à insulina produzida, é uma doença crônica que tem gerado crescente preocupação global ⁽¹⁾. A busca por tratamentos eficazes e acessíveis tornou-se uma prioridade diante dessa realidade. Compostos derivados da família Musaceae, especificamente do botão floral da bananeira, têm se mostrado promissores como agentes antidiabéticos ^(2,3). Estudos anteriores destacaram a eficácia das brácteas ricas em antocianinas e das flores ricas em ácidos fenólicos na redução dos níveis de glicose ^(4,5,6,7,8).

A riqueza de compostos bioativos em diferentes partes da bananeira foi explorada em outros estudos, identificando vários agentes potenciais para o tratamento do diabetes ^(9,10). Paralelamente, o foco em entender os mecanismos bioquímicos subjacentes ao desafio do



Diabetes *mellitus* Tipo 2 (DM2) tem se aprofundado. A enzima maltase-glucoamilase humana (MGAM), crucial na digestão do amido no intestino delgado, exemplifica esse foco ^(11,12). Inibidores dirigidos à MGAM, como acarbose e miglitol, têm mostrado promessa no tratamento do DM2 ⁽¹³⁾.

Com o avanço das técnicas computacionais, a triagem *in silico* de compostos emergiu como uma ferramenta valiosa para a descoberta de novos medicamentos. Os derivados de antocianinas, encontrados em diversas plantas terrestres e pertencentes à família dos flavonoides, surgem como candidatos intrigantes para inibidores de MGAM, apresentando uma via promissora para a validação de atividades antidiabéticas ^(14,15). Esta pesquisa propõe avaliar, por meio de técnicas computacionais, a capacidade dos derivados de antocianinas isolados do botão floral da bananeira (*Musa spp.*) como candidatos a inibidores de MGAM, bem como realizar a avaliação de características farmacocinética e toxicológicas, visando um potencial validação de atividade antidiabética.

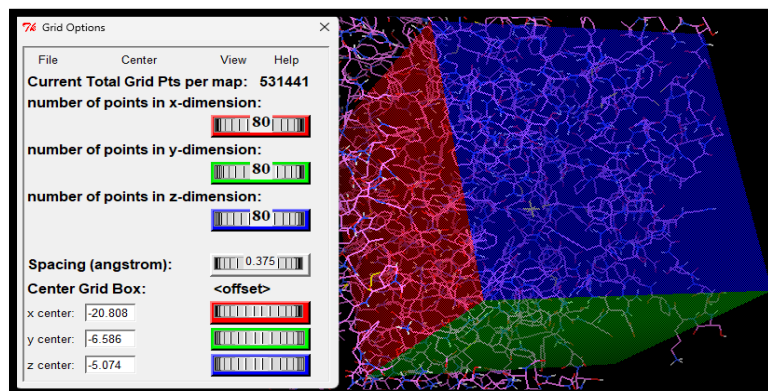
Metodologia

Neste estudo, adotamos uma metodologia do tipo quantitativa-descritiva para explorar a interação de derivados de antocianinas com a *Maltase-Glucoamilase* (MGAM). Foram utilizadas as bases de dados *Protein Data Bank* (PDB) para seleção da proteína, e *PubChem* para obtenção das estruturas dos compostos derivados de antocianinas. A proteína foi obtida usando o identificador 2QMJ, sendo posteriormente submetidas ao programa *Biovia Discovery Studio* (BDS) para preparação, onde foram removidos ligantes e moléculas de água. O sítio ativo, foi determinado segundo as coordenadas presente no arquivo da proteína ($x = -20.807977$ $y = -6.586273$ $z = -5.073705$). Tais coordenadas foram utilizadas como região para o redocking e o docking (Figura 1).

A validação de um método de modelagem envolve uma técnica chamada redocking. Basicamente, o ligante é removido de sua estrutura cristalina e depois colocado usando o método de docking escolhido. A ideia é comparar a posição original do ligante quando ligado à proteína com a sua nova posição após o redocking. A precisão desse processo é avaliada pelo RMSD (Raiz Quadrada do Desvio Quadrático Médio). Se o RMSD entre as duas posições for menor que 2,0 Å, considera-se que a técnica de modelagem é válida ⁽¹⁶⁾.

Para a preparação final dos ligantes e da proteína, utilizamos o programa *AutoDock Tools* (v. 4.6).

Figura 1 - Definição dos parâmetros de caixa da proteína



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

A simulação de docking foi conduzida com o *Autodock Vina*, e as conformações de menor energia foram selecionadas para análise detalhada. O BDS nos ajudou a interpretar as interações resultantes, enquanto o *ChimeraX* foi usado para visualizações tridimensionais.

Além disso, os derivados do estudo foram ainda submetidos às análises farmacocinéticas e toxicológicas, realizadas na plataforma *Preadmet*: <https://preadmet.qsarhub.com/adme/>. Realizou-se ainda a comparação de seus parâmetros frente a regra de *Lipinski* para avaliar sua viabilidade como potenciais fármacos através do software *Molinspiration*.

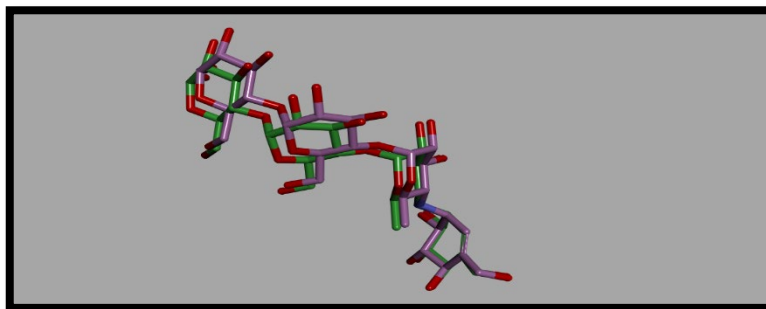
Resultados e Discussão

Predição da atividade antidiabética

Validação do protocolo de *docking*

Uma vez validado, o protocolo de *docking* molecular (**Figura 2**) foi aplicado para os 6 derivados de antocianinas frente à MGAM (**Figuras 3**).

Figura 2 - Sobreposição do ligante co-cristalizado com a proteína (roxa) e após o redocking (verde) (RMSD 0,84 Å). O docking apresentou uma energia de ligação de -8.10 kcal/mol

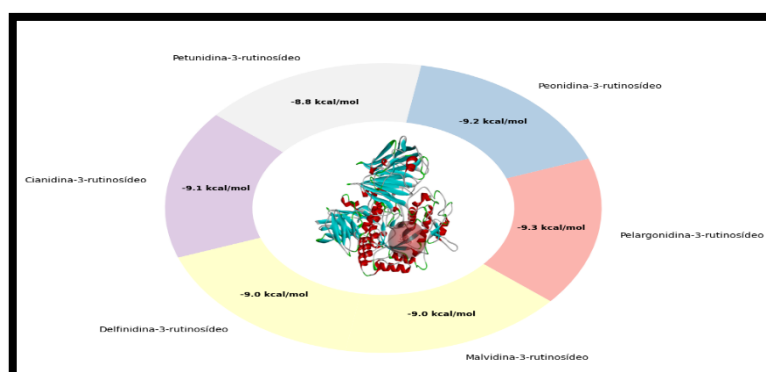


Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Resultados do *docking molecular*

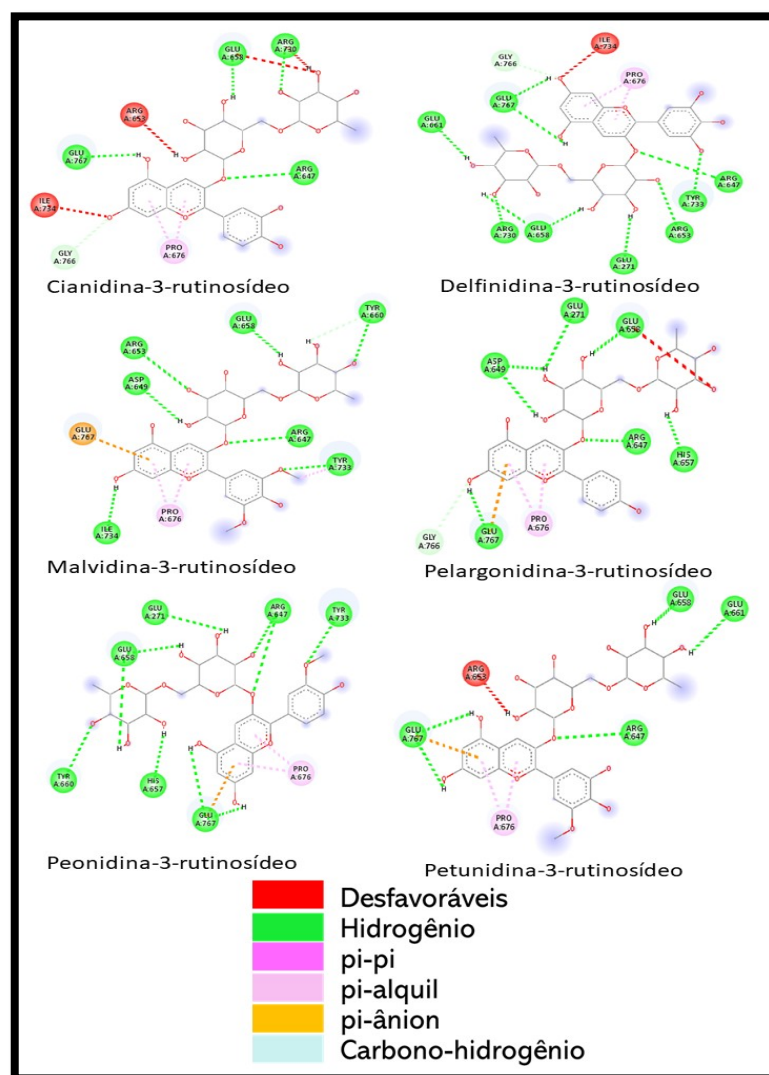
A figura 3 ilustra os resultados da dinâmica molecular obtidos pelo *Autodock Vina* em termos de energia de ligação. É importante destacar que uma energia de ligação menor indica uma maior afinidade entre a proteína e o ligante, sugerindo que o ligante tem um potencial elevado de atuação. De todas as 9 conformações produzidas para cada conjunto proteína-ligante, focamos na que apresentou a energia mais favorável (isto é, a menor energia) para a análise.

Figura 3 - Energia de ligação por ligantes



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Figura 4 - Triagem virtual de derivados de antocianinas frente a proteína MGAM



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

Todas as moléculas analisadas demonstraram uma alta afinidade pela proteína-alvo, exibindo diferenças sutis em suas interações moleculares (Figura 4). Notavelmente, os aminoácidos Glu658, Glu767 e Arg647 foram consistentemente identificados participando em interações de pontes de hidrogênio. Destaca-se também a frequente interação com o Pro676, um aspecto relevante que pode ser decisivo para aprimorar o design de fármacos e entender o mecanismo pelo qual as moléculas se ligam à proteína.

Os derivados foram analisados focando nas interações com resíduos de aminoácidos da enzima, especialmente porque alguns destes são cruciais para o processo catalítico e

inibição. Resíduos como His600, Asp327, Asp542, Arg526 e Asp203 são reconhecidos como centrais para o sítio ativo da enzima ⁽¹¹⁾. No entanto, curiosamente, nenhuma interação foi observada entre os ligantes testados e esses resíduos específicos.

Análise farmacocinética e toxicológica

O ADME (do inglês *Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion*), refere-se as propriedades farmacocinéticas, essas propriedades são cruciais em comparações de atividades de possíveis candidatos a novos fármacos. Análogo a isso, os testes *in silico* e *in vitro* possibilitam a visualização de interações entre as moléculas. Os resultados apanhados na pesquisa de avaliação de parâmetros farmacocinéticos dos compostos provenientes de antocianinas foram organizados na tabela 1.

Tabela 1 – Características Farmacocinéticas e Toxicológicas de Isolados de Antocianinas

Farmacocinética						
Propriedade / Molécula	Cianidina-3-rutinosídeo	Delfinidina-3-rutinosídeo	Malvidina-3-rutinosídeo	Pelargonidina-3-rutinosídeo	Peonidina-3-rutinosídeo	Petunidina-3-rutinosídeo
BHE	0.029	0.027	0.029	0.03	0.03	0.029
Caco2	5.822	20.175	5.991	6.552	6.3	5.617
CYP2D6	(-) inibidor	(-) inibidor	(-) inibidor	(-) inibidor	(-) inibidor	(-) inibidor
CYP3A4	(+) inibidor	(+) inibidor	(+) inibidor	(+) inibidor	(+) inibidor	(+) inibidor
HIA	4.879	3.7	7.88	10.944	9.331	4.201
MDCK	0.109	0.118	0.046	0.154	0.062	0.053
LPP	70.91%	64.50%	39.47%	65.87%	50.80%	57.30%
Toxicidade						
Teste de Ames	Não mutagênico	Não mutagênico	Não mutagênico	Não mutagênico	Não mutagênico	Não mutagênico
Carcinoma Rato	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
Carcinoma Camundongo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo	Positivo
Risco hERG	Ambíguo	Ambíguo	Ambíguo	Alto	Ambíguo	Ambíguo
Regra de Lipinski						
Massa molecular (g.mol ⁻¹)	595,53	611,53	639,58	579,53	609,56	625,56
Aceptores H	15	16	16	14	15	16
Doadores H	10	11	9	9	9	10
LogP	-3,49	-3,78	-3,17	-3,00	-3,18	-3,48

*BHE (Barreira Hematoencefálica); Caco2 (capacidade de absorção); CYP2D6 e CYP3A4 (inibição do complexo citocromo P450); HIA (absorção no intestino humano); MDCK (absorção em células renais caninas) e LPP (ligação às proteínas plasmáticas).

Teste de Ames: técnica para avaliar mutagenicidade de compostos, medindo indução de mutações em DNA bacteriano; Carcinoma Rato: indica desenvolvimento de tumores cancerígenos em ratos, usado para avaliar



potencial carcinogênico; Carcinoma Camundongo: refere-se a tumores cancerígenos em camundongos, outro indicador de carcinogenicidade; Risco hERG: risco de substâncias afetarem o canal de potássio hERG, importante para regulação do ritmo cardíaco, podendo causar arritmias. Massa molecular (<500 Da); Aceptores H (<10); Doadores H (<5); LogP (<5).

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

A análise farmacocinética das antocianinas revelou interações complexas com sistemas biológicos. A capacidade destes compostos de atravessar a Barreira Hematoencefálica (BHE) indica uma penetração moderada no sistema nervoso central, crucial para medicamentos neste domínio ⁽¹⁷⁾. Os testes Caco2 revelam que a delfinidina-3-rutinosídeo é absorvida mais eficazmente, potencialmente aumentando sua biodisponibilidade. Todos os compostos inibiram o citocromo P450, em particular o CYP3A4, levantando preocupações sobre interações medicamentosas. Contudo, a ausência de inibição do CYP2D6 é um indicativo de menor risco de efeitos colaterais adversos. A absorção variada entre o intestino humano e células renais caninas demonstra a heterogeneidade na absorção, afetando a disponibilidade sistêmica. A ligação às proteínas plasmáticas, com destaque para a cianidina-3-rutinosídeo, influencia a quantidade de fármaco ativo disponível, ressaltando a importância desses fatores no desenho de novos fármacos.

Os compostos não possuem efeitos mutagênicos, o que é um indicativo positivo de sua segurança genética. Em relação à carcinogenicidade, os resultados foram variáveis. cianidina-3-rutinosídeo, delfinidina-3-rutinosídeo e malvidina-3-rutinosídeo não mostraram potencial para induzir o crescimento de células cancerígenas em ratos ou camundongos, reforçando sua segurança. Por outro lado, peonidina-3-rutinosídeo não apresentou riscos carcinogênicos em ratos, mas levantou preocupações quanto à segurança cardíaca devido ao seu alto risco para o canal de potássio hERG. Peonidina-3-rutinosídeo e petunidina-3-rutinosídeo foram seguros em ratos, mas mostraram sinais de carcinogenicidade em camundongos, sugerindo a necessidade de mais estudos para compreender seus efeitos em diferentes organismos e seu impacto ambíguo no canal hERG.

Ao analisar a tabela 1, percebe-se que nenhum derivado de antocianina cumpriu as regras de *Lipinski*. Todos têm um peso molecular acima de 500 Da, o que sugere que talvez não sejam facilmente absorvidos pelo trato gastrointestinal - TGI se ingeridos. Além disso, muitos dos derivados ultrapassaram o limite para aceptores e doadores de ligação de hidrogênio, sugerindo possíveis desafios em termos de permeabilidade. O valor de LogP destes compostos corrobora essa interpretação, pois eles demonstram uma tendência a



serem mais hidrofílicos, ou seja, têm maior solubilidade em água. No entanto, é importante lembrar que a natureza e o contexto específicos podem fazer com que estas características variem.

A regra dos cinco de *Lipinski* estabelece critérios físico-químicos para avaliar o potencial de uma molécula ser um bom medicamento oral. Esses critérios incluem: LogP menor que 5; peso molecular abaixo de 500 Da; menos de 5 grupos doadores de ligação de hidrogênio e menos de 10 grupos aceptores de ligação de hidrogênio. Essas regras estão ligadas à habilidade da molécula de atravessar membranas e ser eficientemente absorvida pelo TGI, indicando uma provável boa biodisponibilidade oral ⁽¹⁸⁾.

Conclusão

Este estudo amplia o entendimento sobre o potencial terapêutico das antocianinas derivadas da bananeira (*Musa spp.*) na modulação da enzima MGAM (Maltase-Glucoamilase), um alvo relevante para intervenções no diabetes mellitus tipo 2. Através de abordagens de docking molecular, observou-se uma afinidade promissora desses compostos para a enzima, apesar de desafios relacionados à absorção e metabolismo, indicados pela regra de *Lipinski*. A delfinidina-3-rutinosídeo se destacou por sua biodisponibilidade, enquanto o perfil de segurança, marcado pela ausência de mutagenicidade e uma carcinogenicidade variável, sugere um caminho viável para futuras aplicações farmacêuticas. As descobertas apoiam a continuidade das investigações sobre as antocianinas como agentes antidiabéticos, com um foco particular na superação de barreiras farmacocinéticas e na elucidação dos perfis de segurança.



Referências

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Diabetes (diabetes mellitus) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2023 [n.d]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/diabetes>.
- 2 wueke AV, Ejekwumadu NJ, Kiiza R, Kasozi KI, Khambari S. Preliminary antidiabetic potential of Ugandan-Matooke (*Musa paradisiaca*) peels. Int J Biochem Res Rev. 2020;29(6):40–6.
- 3 Sabrina NZ, Choesrina R, Fitrianiingsih S. Studi literatur uji aktivitas antidiabetes pada ekstrak tanaman yang berasal dari suku Musaceae terhadap penurunan glukosa darah secara in vivo [Internet]. 2020 [citado 8 out. 2023]. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Studi-Literatur-Uji-Aktivitas-Antidiabetes-pada-In-Sabrina-Choesrina/42a4626c96fc49c7096e2d3ab5329ec54d8742a4>.
- 4 Bhaskar JJ, Shobha MS, Chilkunda ND, Salimath PV. Banana (*Musa* sp. var. elakki bale) flower and pseudostem: dietary fiber and associated antioxidant capacity. J Agric Food Chem. 2012;60(1):427–32.
- 5 Sheng Z, Dai H, Pan S, Wang H, Hu Y, Ma W. Isolation and characterization of an α -glucosidase inhibitor from *Musa* spp. (Baxijiao) flowers. Molecules. 2014;19(7):10563–73.
- 6 Alim Z, Kiliç N, Şengül B, Beydemir Ş. Inhibition behaviours of some phenolic acids on rat kidney aldose reductase enzyme: an in vitro study. J Enzyme Inhib Med Chem. 2017;32(1):277–84.
- 7 Tundis R, Loizzo MR, Menichini F. Natural products as α -amylase and α -glucosidase inhibitors and their hypoglycaemic potential in the treatment of diabetes: an update. Mini Rev Med Chem. 2010;10(4):315–31.
- 8 Kitdamrongsont K, Pothavorn P, Swangpol S, Wongniam S, Atawongsa K, Svasti J, et al. Anthocyanin composition of wild bananas in Thailand. J Agric Food Chem. 2008;56(22):10853–7.
- 9 Vilhena RO, Figueiredo ID, Baviera AM, Silva DB, Marson BM, Oliveira JA, et al. Antidiabetic activity of *Musa* $\times$ *paradisiaca* extracts in streptozotocin-induced diabetic rats and chemical characterization by HPLC-DAD-MS. J Ethnopharmacol. 2020;254:112666.
- 10 Navghare VV, Dhawale SC. In vitro antioxidant, hypoglycemic and oral glucose tolerance test of banana peels. Alexandria J Med. 2017;53(3):237–43.
- 11 Sim L, Quezada-Calvillo R, Sterchi EE, Nichols BL, Rose DR. Human intestinal maltase-glucoamylase: crystal structure of the N-terminal catalytic subunit and basis of inhibition and substrate specificity. J Mol Biol. 2008;375(3):782–92.
- 12 Ren L, Qin X, Cao X, Wang L, Bai F, Bai G, et al. Structural insight into substrate specificity of human intestinal maltase-glucoamylase. Protein Cell. 2011;2(10):827–36.



13 Sim L, Jayakanthan K, Mohan S, Nasi R, Johnston BD, Pinto BM, et al. New glucosidase inhibitors from an Ayurvedic herbal treatment for type 2 diabetes: structures and inhibition of human intestinal maltase-glucoamylase with compounds from *Salacia reticulata*. *Biochemistry*. 2010;49(3):443–51.

14 Martens S, Mateus N, De Freitas V. Special issue on anthocyanins. *Planta*. 2014;240(5):899–9.

15 Silva TBV, Vieira TF, Bracht A, Peralta RM. Efeitos inibitórios das antocianinas sobre a absorção de amido e triglicerídeos: uma revisão. In: *Compostos bioativos e suas aplicações* [Internet]. Canoas: Mérida Publishers; 2021 [citado 8 out. 2023]. Disponível em: <https://www.meridapublishers.com/cba/cap2.pdf>.

16 Castro-Alvarez A, Costa AM, Vilarrasa J. The performance of several docking programs at reproducing protein–macrolide-like crystal structures. *Molecules*. 2017;22(1):136.

17 Liebner S, Dijkhuizen RM, Reiss Y, Plate KH, Agalliu D, Constantin G. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease. *Acta Neuropathol*. 2018;135(3):311–36.

18 Lipinski CA. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discov Today Technol*. 2004;1(4):337–41.



10.31072/rcf.v16i1.1422

Este é um trabalho de acesso aberto e distribuído sob os Termos da *Creative Commons Attribution License*. A licença permite o uso, a distribuição e a reprodução irrestrita, em qualquer meio, desde que creditado as fontes originais.



Open Access