

Potencial anti-inflamatório de fotoprotetores: uma análise de docking molecular em COX-2 e 5-LOX

Anti-inflammatory potential of photoprotective compounds: a molecular docking analysis against COX-2 and 5-LOX

Márcia Helena Rodrigues Velloso¹, Eduardo Andrade Vitorino²,
Fabiana Vieira Lima Solino Pessoa², Paola Rocha Gonçalves²

¹Universidade Federal do Espírito Santo Departamento de Ciências Naturais, São Mateus, Espírito Santo, Brasil

²Universidade Federal do Espírito Santo Departamento de Ciências da Saúde, São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Autor para correspondência: Marcia Helena Rodrigues Velloso

Universidade Federal do Espírito Santo, Departamento de Ciências Naturais

Rodovia Governador Mário Covas Km 60, s/n, Litorâneo, CEP 29.932-540

São Mateus, Espírito Santo, Brasil

Tel: +552733121659

Email: marcia.velloso@ufes.br

Submetido em 20/04/2026

Aceito em 18/07/2026

DOI: <https://doi.org/10.47456/hb.73.52408>

RESUMO

A radiação ultravioleta (UV) pode desencadear processos inflamatórios cutâneos associados à produção de mediadores derivados do ácido araquidônico por meio das enzimas ciclooxigenase-2 (COX-2) e 5-lipoxigenase (5-LOX). Neste estudo preliminar, avaliou-se, por docking molecular, o potencial anti-inflamatório de 11 compostos com conhecida atividade fotoprotetora e 4 polifenóis, frente aos dois alvos enzimáticos. A partir das pontuações de fitness foram priorizados ligantes com melhor desempenho relativo, dentro da série. Frente à COX-2, apenas o iscotrizinol (87,86) e o DHHB (71,64) exibiram pontuação superior à do substrato natural, o ácido araquidônico (AA), de score 70,53. Frente à 5-LOX, o iscotrizinol (70,59) apresentou perfil semelhante ao observado para a COX-2. Um comportamento distinto foi revelado pela tendência de maiores pontuações fitness para os compostos volumosos e lipofílicos: bemotrizinol (72,07) e bisotrizol (70,01) que atingiram pontuações próximas ou superiores à do AA (70,95). Este estudo ressaltou que valores elevados de fitness score nem sempre correspondem ao modo de ligação estruturalmente favorável, o que permitiu a identificação de falsos positivos associados ao efeito de tamanho ou à acomodação inadequada, como observado para iscotrizinol, bisotrizol, bemotrizinol e DHHB. O (R)-octocrileno, por sua vez, apresentou interações consistentes frente à COX-2, enquanto o salicilato de octila foi o único ligante a exibir perfil de interação estruturalmente coerente frente a ambas as enzimas. Os dados sugerem que alguns compostos com atividade fotoprotetora podem interagir com alvos enzimáticos envolvidos na inflamação, entretanto esse potencial deva ser confirmado por estudos experimentais e simulações adicionais.

Palavras-chave: método in silico; ciclooxigenase; lipoxigenase; anti-inflamatórios; filtros solares.

ABSTRACT

Ultraviolet (UV) radiation can trigger cutaneous inflammatory processes associated with the production of arachidonic acid-derived mediators through the enzymes cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX). In this preliminary study, the anti-inflammatory potential of 11 compounds with known photoprotective activity and four polyphenols was evaluated against both enzymatic targets using molecular docking. Based on the fitness scores, the ligands showing the best relative performance within the series were prioritized. Against COX-2, only iscotrizinol (87.86) and DHHB (71.64) exhibited scores higher than that of the natural substrate, arachidonic acid (AA), which achieved a score of 70.53. For 5-LOX, iscotrizinol (70.59) showed a profile similar to that observed for COX-2, whereas a distinct behavior was revealed by the tendency of bulky and lipophilic compounds to achieve higher fitness scores. Bemotrizinol (72.07) and bisotrizole (70.01) reached scores close to or higher than that of AA (70.95). This study highlighted that high fitness scores do not always correspond to structurally favorable binding modes, enabling the identification of false positives associated with molecular size effects or inadequate accommodation within the binding site, as observed for iscotrizinol, bisotrizole, bemotrizinol, and DHHB. In contrast, (R)-octocrylene exhibited consistent interactions with COX-2, whereas octyl salicylate was the only ligand to display a structurally coherent interaction profile against both enzymes. The data suggest that some compounds with photoprotective activity may interact with enzymatic targets involved in inflammation; however, this potential should be confirmed through experimental studies and additional simulations.

Keywords: in silico method; cyclooxygenase; lipoxygenase; anti-inflammatory agents; sunscreen filters.

INTRODUÇÃO

A radiação ultravioleta (UV) é um dos principais fatores etiológicos associados ao dano cutâneo. A exposição excessiva aos raios UVA e UVB pode provocar lesões no DNA e induzir a formação de espécies reativas de oxigênio, promovendo estresse oxidativo e desencadeando resposta inflamatória local, clinicamente manifestada por eritema e edema. Quando persistente ou recorrente, esse processo contribui para a carcinogênese cutânea, incluindo o melanoma, a forma mais agressiva de câncer de pele (NEAGU, 2019). A inflamação, por sua vez, corresponde a uma resposta fisiológica complexa desencadeada por agentes físicos, químicos ou biológicos, caracterizada pelo recrutamento celular e pela produção de mediadores capazes de amplificar o dano tecidual e sustentar a progressão da lesão (COUSSENS & WERB, 2002). Entre os mediadores bioquímicos envolvidos nesse processo, destacam-se os eicosanoides, derivados do ácido araquidônico (AA) que são metabolizados por duas rotas enzimáticas: 1) das Ciclooxygenases (COX) e 2) das Lipoxigenases (LOX), que originam mediadores centrais da resposta inflamatória (Figura 1) (HANSON & DELEO, 1990; GRESHAM et al., 1996; GOMEZ et al., 2013; WANG et al., 2021; SHEPPE & EDELMANN, 2021).

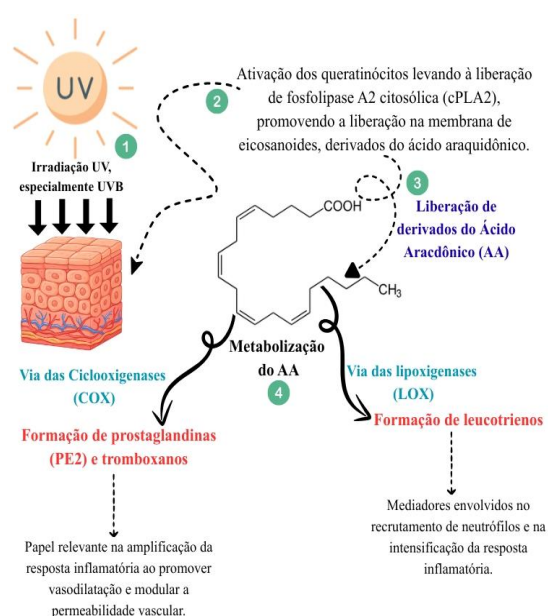


Figura 1. Importância da metabolização de derivados de AA na promoção da resposta inflamatória. Em 1) incidência de radiação UV e, 2) ativação de queratinócitos, com 3) liberação de AA dos fosfolípidios de membrana. Em 4) vias de metabolização de AA: COX e LOX, originando diferentes mediadores lipídicos bioativos. Via da COX - formação de prostaglandinas e tromboxanos, entre os quais a prostaglandina E2 (PGE2). Via da LOX - formação de leucotrienos. Imagem produzida com auxílio do Canva (Canva Pty Ltd., Sidney, Austrália).

A prevenção das neoplasias cutâneas fundamenta-se principalmente na redução da exposição à radiação UV e no uso de fotoprotetores. Esses agentes podem ser classificados em filtros físicos, como o dióxido de titânio, que refletem a radiação, e filtros químicos, que absorvem a energia UV e reduzem sua penetração no tecido cutâneo (SANTOS; SOBRINHO; OLIVEIRA, 2018). Entretanto, além da função fotoprotetora clássica, alguns desses compostos têm sido descritos como moléculas de natureza multifuncional, com potencial para exercer atividades biológicas adicionais (PARRADO et al., 2016; CATANZARO; BISHAYEE; FIMOIGNARI, 2020).

A incidência mundial de câncer de pele cresceu entre 1990 e 2021 (ZHOU et al., 2025), o que justifica investigar se compostos fotoprotetores e antioxidantes interagem com alvos enzimáticos da inflamação. Abordagens *in silico*, como o docking molecular, são ferramentas úteis para explorar essas interações (HEMAVATHI et al., 2024).

Moléculas com dupla funcionalidade, associando fotoproteção e modulação de vias inflamatórias, já foram descritas (WU et al., 2016; SÁNCHEZ-SUÁREZ et al., 2022).

O presente estudo avaliou, por docking molecular, o potencial anti-inflamatório de 11 fotoprotetores e 4 polifenóis frente à COX-2 e à 5-LOX, analisando os padrões de interação ligante-alvo e discutindo a viabilidade desses compostos como bioativos multifuncionais. Como contribuição específica, este estudo reúne, em uma mesma análise comparativa, fotoprotetores de diferentes classes químicas e polifenóis avaliados frente à COX-2 e à 5-LOX, interpretando as pontuações de fitness em conjunto com a geometria e as interações das poses. Essa abordagem permitiu examinar a influência da estereoquímica e identificar casos em que pontuações elevadas não corresponderam a modos de ligação estruturalmente coerentes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Preparação e amostragem conformacional dos ligantes

Para a presente pesquisa foram selecionados 15 compostos (Figura 2) que já são alvo de outros estudos realizados nos Laboratórios de Bioquímica e de Farmacotécnica, da Universidade Federal do Espírito Santo, campus São Mateus/ES, em colaboração com o Laboratório de Cosmetologia, da Universidade de São Paulo/SP. Foram utilizados 4 polifenóis de conhecida ação antioxidante: ácido clorogênico, apigenina, kaempferol e naringenina, e 11 moléculas fotoprotetoras: avobenzona, bemotrizinol, bisdisulizole dissódico, dietilamino

hidroxibenzoil hexil benzoato (DHBB), etil-hexil-metoxicinamato (OMC), homosalato, iscotrizinol, bisotrizol, octocrileno, salicilato de octila e oxibenzona (benzofenona-3).

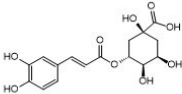
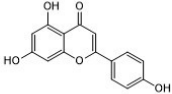
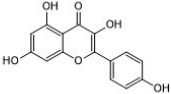
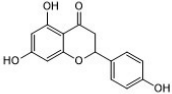
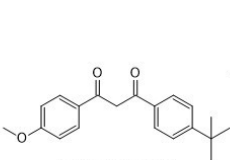
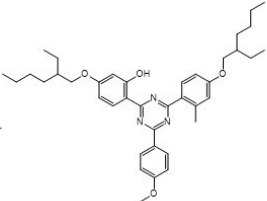
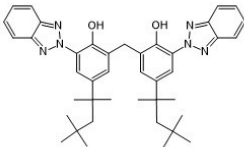
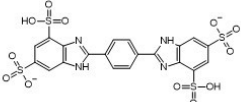
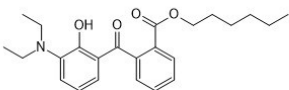
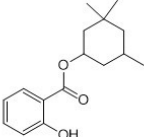
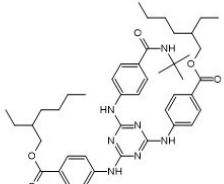
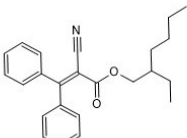
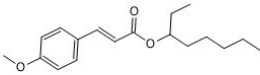
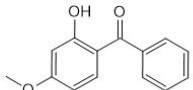
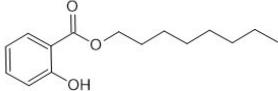
Polifenóis	 Ácido Clorogênico	 Apigenina	 Kaempferol	 Naringerina							
Fotoprotetores	 Avobenzona	 Bemotrizinol	 Biscotrizol	 Bisdisulizole dissódico	 DHBB	 Homosalato	 Iscotrizinol	 Octocrileno	 OMC	 Oxibenzona	 Salicilato de octila

Figura 2. Estrutura química dos compostos estudados.

As estruturas químicas (Figura 2) foram obtidas a partir dos respectivos códigos SMILES disponíveis na plataforma PubChem (PUBCHEM, 2025). O estado de protonação em pH fisiológico (7,4) foi atribuído no MarvinSketch® versão 6.2.2, seguido de ajuste estrutural e minimização inicial de energia no Avogadro (HANWELL et al., 2012). Os compostos com centros estereogênicos foram expandidos em seus respectivos estereoisômeros, totalizando 21 estruturas. A amostragem conformacional foi realizada no VegaZZ® (PEDRETTI et al., 2021), com geração de 3.000 conformeros para cada ligante sob o campo de força UFF Smarts, sendo selecionado, em cada caso, o conformero de menor energia. As geometrias selecionadas foram refinadas pelo método PM6-D3H4 no MOPAC (STEWART, 2007), e as cargas atômicas foram atribuídas no próprio VegaZZ® (PEDRETTI et al., 2021).

Seleção e preparação das macromoléculas

As estruturas cristalográficas das enzimas COX-2 e 5-LOX, ambas de *Homo sapiens*, foram obtidas no Protein Data Bank (PDB). Para a COX-2, foi selecionada a estrutura holo PDB ID 5IKR, contendo o ligante cocrystalizado ácido mefenâmico (ORLANDO & MALKOWSKI, 2016). Para a 5-LOX, em razão da ausência de complexos com resolução satisfatória para os propósitos deste estudo, foi utilizada a estrutura na forma apo correspondente ao PDB ID 7TTK (GILBERT & NEWCOMER, 2023). A COX-2 apresentou sequência estrutural íntegra, enquanto a 5-LOX exibiu lacunas restritas às regiões terminais, distantes do sítio catalítico; por esse motivo, os resíduos ausentes não foram modelados.

Docking Molecular

As simulações de docking e redocking foram conduzidas no programa GOLD (JONES et al., 1997), empregando algoritmo genético com 30 execuções independentes para cada ligante. O ranqueamento inicial das poses foi realizado pela função de pontuação ChemPLP.

As regiões de busca foram definidas por esferas com raio de 10 Å para a COX-2 e 18 Å para a 5-LOX. Na COX-2, a cavidade de docking foi centrada no ligante cocrystalizado da estrutura 5IKR. Na 5-LOX, a região de busca foi centrada no íon ferro não heme localizado no sítio catalítico. As poses obtidas e as interações ligante–receptor foram analisadas no Discovery Studio Visualizer, também empregado na geração das figuras e dos mapas bidimensionais utilizados na interpretação dos resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Validação do protocolo de docking

Para a validação do protocolo de *docking* aplicado à COX-2, foi realizado o *redocking* do ácido mefenâmico na estrutura 5IKR. A sobreposição entre a pose predita e a conformação experimental resultou em valor de RMSD igual a 0,3694 Å, bem abaixo do limite de 2,0 Å usualmente adotado como critério de validação, indicando que o protocolo é capaz de reproduzir satisfatoriamente a orientação do ligante na cavidade de ligação.

O sítio ativo da COX-2 é formado por um canal hidrofóbico alongado, no qual podem ser reconhecidas três regiões estruturais: a entrada do canal, o núcleo catalítico e a cavidade lateral associada à seletividade da isoforma (ZARGHI & ARFAEI, 2011). Na entrada,

destacam-se principalmente os resíduos Arg120 e Tyr355, frequentemente envolvidos no reconhecimento e na orientação inicial de ligantes, especialmente daqueles que possuem grupos polares ou ácidos. Na porção central e mais profunda do canal, sobressaem Tyr385 e Ser530, considerados resíduos-chave da região catalítica, além de aminoácidos hidrofóbicos adjacentes, como Phe381, Leu384, Trp387, Phe518, Gly526, Ala527 e Leu531, que contribuem para a acomodação e estabilização do ligante no interior da cavidade (ZARGHI & ARFAEI, 2011).

A COX-2 apresenta ainda uma cavidade lateral explorada por diversos inibidores seletivos, formada ou delimitada principalmente por His90, Gln192, Leu352, Ser353, Tyr355, Arg513, Ala516, Phe518, Val523 e Val434 (VECCHIO et al., 2011; ORLANDO & MALKOWSKI, 2016; ROUZER & MARNETT, 2020). A análise das interações obtidas na simulação de *docking* do complexo ácido mefenâmico–COX-2 confirmou a adequação do protocolo.

O ligante foi acomodado no canal hidrofóbico do sítio ativo da COX-2, estabelecendo interações com resíduos localizados na entrada do canal, no núcleo catalítico e na cavidade lateral associada à seletividade da isoforma, incluindo Arg120, Tyr385, Ser530, Val434, Arg513, Phe518 e Val523 (ZARGHI & ARFAEI, 2011).

Conforme ilustrado na figura 3, a pose obtida preservou o padrão de reconhecimento molecular característico desse sistema, com ligações de hidrogênio estabelecidas com os resíduos Tyr385 e Ser530, com distâncias de 1,92 e 2,07 Å, respectivamente. Esses valores são compatíveis com ligações de hidrogênio convencionais favoráveis e reforçam a estabilidade da acomodação do ligante no sítio ativo (VAN DER LUBBE & FONSECA GUERRA, 2019). As distâncias observadas sustentam a adequação da parametrização empregada.

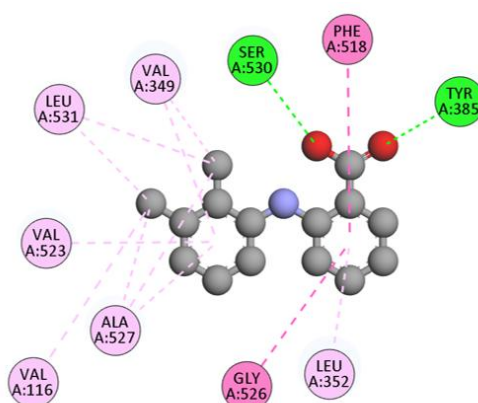


Figura 3. Interações do ácido mefenâmico no sítio ativo da COX-2.

Para a 5-LOX (PDB ID: 7TTK), a ausência de ligante cocrystalizado na estrutura selecionada inviabilizou a aplicação do *redocking* convencional. A validação do protocolo foi, portanto, conduzida com base em um critério estrutural alternativo, avaliando a capacidade do ácido araquidônico, substrato natural da enzima, de se acomodar em região compatível com a cavidade catalítica descrita na literatura e de estabelecer interações com os resíduos funcionalmente relevantes do sítio ativo (GILBERT et al., 2011). A 5-LOX apresenta uma cavidade alongada, de acesso dinamicamente regulado e predominantemente hidrofóbica, que abriga em seu interior um ferro catalítico não-heme coordenado pelos resíduos His367, His372, His550 e Asn554, além do carboxilato terminal de Ile673, em arranjo de coordenação octaédrico. Essa cavidade é delimitada por resíduos como Leu368, Leu373, Ile406, Leu414 e Leu607, além de aminoácidos que contribuem para sua conformação, como Ala603, Ala606, His600, Thr364, Asn407 e His432. Os resíduos Phe177 e Tyr181 formam o chamado *FY cork*, que regula o acesso à cavidade catalítica por meio de mudanças conformacionais (GILBERT et al., 2011).

Na pose obtida (Figura 4), o ácido araquidônico foi posicionado em região compatível com o sítio ativo da 5-LOX, com predomínio de interações hidrofóbicas com resíduos do sítio ativo da cavidade catalítica, como Phe177, Leu368, Leu373, Leu414, Leu607 e Ala603, além de contatos com His367 e His372, situados na vizinhança imediata do centro catalítico. Foram ainda identificadas interações com resíduos da hélice arqueada e da alça adjacente à cavidade catalítica, incluindo Ile415, Phe421 e Ala410 (GILBERT et al., 2011), bem como uma ligação de hidrogênio com Asn425, resíduo descrito como ponto de ancoragem secundário no sítio de ligação da 5-LOX (LOMBARDO et al., 2026).

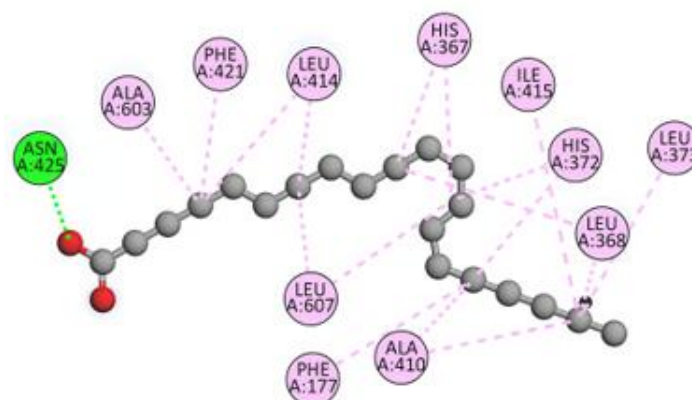


Figura 4. Interações do ácido araquidônico no sítio ativo da 5-LOX.

Esse conjunto de interações é coerente com a natureza estrutural do sítio ativo e indica que, mesmo na ausência de ligante cocrystalizado, o protocolo foi capaz de gerar uma pose compatível com os principais determinantes moleculares envolvidos no reconhecimento do substrato, fornecendo suporte à sua adequação para a 5-LOX.

Embora a estrutura da COX-2 utilizada nos experimentos apresentasse o ácido mefenâmico cocrystalizado, optou-se por empregar, como parâmetro de comparação para ambas as enzimas, os resultados de *docking* obtidos com o ácido araquidônico, por se tratar do substrato natural tanto da COX-2 quanto da 5-LOX. Os resultados das simulações de *docking* molecular obtidos no programa GOLD foram expressos em termos de pontuação *fitness* (*fitness score*). De modo geral, valores mais elevados indicam maior complementaridade prevista entre o ligante e o sítio de ligação do receptor, no contexto do protocolo e da função de pontuação empregados, embora a interpretação dessas pontuações deva ser sempre acompanhada pela análise qualitativa das poses e das interações estabelecidas. As pontuações obtidas para cada composto, assim como para o ácido araquidônico, substrato natural utilizado como referência, frente às enzimas COX-2 (PDB ID: 5IKR) e 5-LOX (PDB ID: 7TTK), estão apresentadas na tabela 1.

Com base nas pontuações apresentadas na tabela 1, foram priorizados para análise detalhada os fotoprotetores com melhor desempenho relativo dentro da série. A inspeção qualitativa subsequente das poses e das interações ligante-enzima permitiu distinguir os casos em que o escore elevado correspondia a um modo de ligação estruturalmente coerente daqueles em que a pontuação refletia, ao menos em parte, efeito de tamanho ou acomodação inadequada na proteína.

Tabela 1. Pontuações de *fitness* obtidas no GOLD. Os valores correspondem à melhor pose selecionada após 30 execuções independentes do algoritmo genético.

Composto		<i>Fitness</i> COX-2 (5IKR)	<i>Fitness</i> 5-LOX (7TTK)
SUBSTRATO NATURAL	Ácido Araquidônico	70,53	70,95
POLIFENÓIS	Ácido clorogênico	41,52	53,75
	Apigenina	53,63	40,39
	Kaempferol	51,45	37,55
	(R)-naringenina	34,10	35,53
	(S)-naringenina	54,98	41,84
FOTOPROTETORES	Avobenzona	47,96	42,02
	Bemotrizinol	52,85	72,07
	Bisdisulizole dissódico	23,97	49,32
	Bisotrizol	14,20	70,01
	DHHB	71,64	46,75
	(R)-OMC	62,26	42,69
	(S)-OMC	62,12	39,63
	(R,R)-homosalato	48,02	39,67
	(R,S)-homosalato	48,30	48,73
	(S,R)-homosalato	52,26	37,83
	(S,S)-homosalato	55,73	44,98
	Iscotrizinol	87,86	70,59
	(R)-octocrileno	67,13	46,87
	(S)-octocrileno-	56,50	33,71
	Salicilato de octila	61,77	56,87
	Oxibenzona	57,53	48,73

Resultados frente à COX-2

Conforme mostrado na tabela 1, dentre todos os ligantes avaliados frente à COX-2, apenas o iscotrizinol e o DHHB exibiram pontuação superior à do substrato natural, o ácido

araquidônico (70,53), com valores de 87,86 e 71,64, respectivamente. Entretanto, esses escores devem ser interpretados com cautela, uma vez que podem refletir, ao menos em parte, o efeito de tamanho inerente às funções de pontuação baseadas em contatos de van der Waals (JAIN, 2006). A inspeção qualitativa das poses confirma essa limitação para ambos os compostos.

No caso do iscotrizinol (Figura 5A), embora tenha sido observada uma ligação de hidrogênio com o resíduo Tyr355 (2,97 Å), a acomodação do ligante é acompanhada por uma rede densa de interações desfavoráveis. Foram identificados impedimentos estéricos com resíduos do sítio ativo da COX-2, incluindo Arg120, Ala527 e Phe381, além de contato com His122. Essas distâncias extremamente reduzidas indicam impedimento estérico significativo e são incompatíveis com um ajuste geométrico favorável na cavidade catalítica, o que reforça que o elevado escore atribuído ao iscotrizinol resulta predominantemente da soma aditiva de múltiplos contatos de curto alcance e não representa uma complementaridade farmacofórica genuína com o sítio ativo.

O DHHB (Figura 5B), ao contrário do iscotrizinol, apresentou um perfil intermediário. A pose do DHHB apresenta uma ligação de hidrogênio com o resíduo Arg120 (2,20 Å) e duas com o resíduo Tyr355 (2,33 e 2,98 Å), integrantes da região de acesso ao canal catalítico da COX-2, juntamente com Glu524 (ZARGHI & ARFAEI, 2011). Essas interações polares são consistentes com o padrão de reconhecimento molecular observado para diversos inibidores da enzima. No entanto, a acomodação do DHHB é comprometida pela presença de contatos desfavoráveis com Val116, resíduo da região de entrada do canal catalítico (ROUZER & MARNETT, 2020), e Val349, indicando impedimento estérico severo nessa porção da cavidade.

Embora o DHHB estabeleça interações polares compatíveis com os resíduos da região de acesso ao canal catalítico, sua pose não é plenamente favorável do ponto de vista geométrico. A elevada pontuação *fitness* do DHHB reflete parcialmente os contatos favoráveis com Arg120 e Tyr355, mas ainda sofre influência do efeito de tamanho e não representa um modo de ligação ideal.

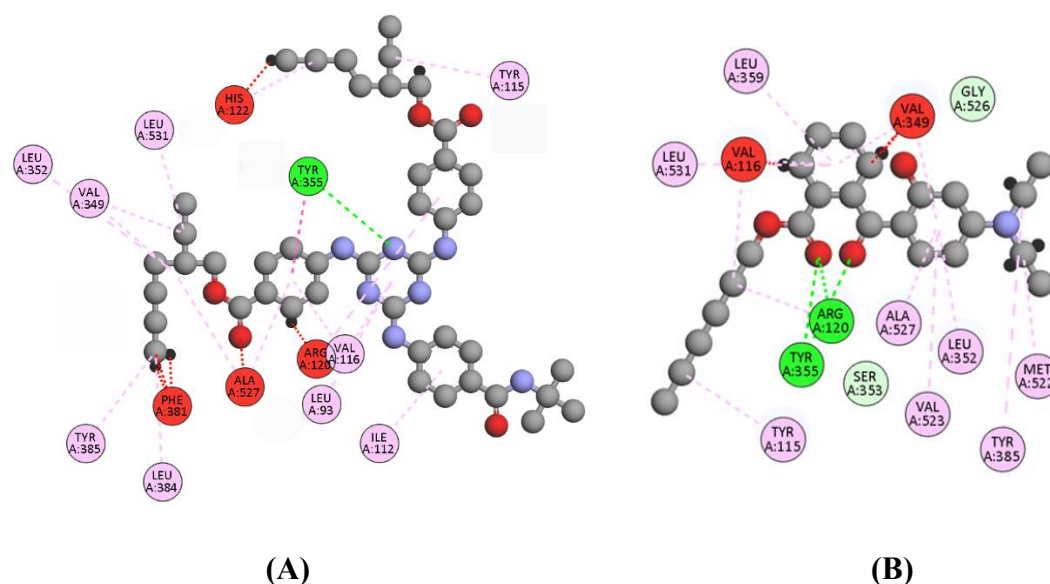


Figura 5. Interações no sítio ativo de COX-2. Em (A) Iscotrizinol e (B) DHHB.

Após a exclusão dos casos em que o escore elevado não foi acompanhado por uma pose estruturalmente coerente, a análise subsequente privilegiou os seguintes ligantes: (R)-octocrileno (67,13), (R)-OMC (62,26), (S)-OMC (62,12), salicilato de octila (61,77) e oxibenzona (57,53). O isômero S do octocrileno (56,50) foi incluído especificamente para investigar o impacto da configuração estereoquímica no reconhecimento molecular, em razão da diferença expressiva de pontuação observada em relação ao isômero R (67,13).

O isômero R do octocrileno destacou-se como um dos compostos com perfil mais promissor frente à COX-2. Na cavidade catalítica (Figura 6), o (R)-octocrileno estabeleceu duas ligações de hidrogênio, por meio do grupo carbonila, com os resíduos Arg120 e Tyr355, com distâncias de 1,62 e 1,94 Å, respectivamente. Esses resíduos integram, juntamente com Glu524, a entrada do canal catalítico da COX-2, sendo frequentemente envolvidos no reconhecimento e orientação de ligantes em direção ao interior hidrofóbico da cavidade, incluindo diversos inibidores clássicos da enzima (ZARGHI & ARFAEI, 2011).

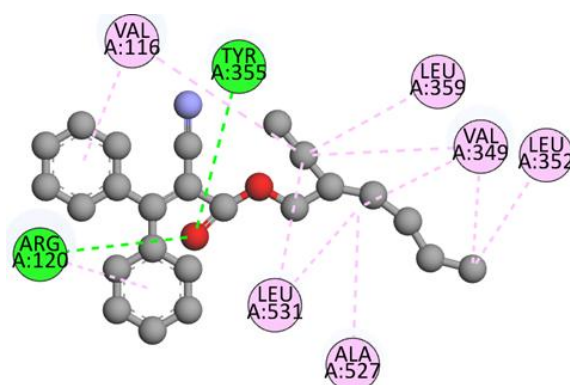


Figura 6. Interações do (R)-octocrileno no sítio ativo da COX-2.

A distância de 1,94 Å observada para a interação com Tyr355 é compatível com uma ligação de hidrogênio convencional favorável, enquanto a distância de 1,62 Å com Arg120, embora incomumente curta, pode refletir uma otimização geométrica local durante o processo de *docking* e deve ser interpretada com cautela. Além das interações polares na entrada do canal catalítico, o (R)-octocrileno estabeleceu uma rede consistente de contatos hidrofóbicos com resíduos do canal catalítico, incluindo Leu352, Ala527 e Leu531, pertencentes ao sítio ativo da COX-2, além de contatos adicionais com Val349 e Leu359, que estabilizam o ligante ao longo da cavidade.

Ao contrário de compostos mais volumosos como o iscotrizinol, o (R)-octocrileno não exibiu impedimentos estéricos relevantes, e o conjunto de interações polares na entrada do canal catalítico associado à ocupação hidrofóbica sustenta um padrão de reconhecimento molecular coerente com o sítio ativo da COX-2, configurando o isômero R como um candidato promissor desta série para esse alvo.

A pose do isômero S mostra que a diferença de pontuação decorre de uma alteração no modo de acomodação do ligante na cavidade enzimática, diretamente relacionada à configuração estereoquímica. A comparação entre as estruturas tridimensionais dos dois enantiômeros (Figura 7) mostra que a inversão do centro estereogênico altera a orientação da cadeia ramificada em relação aos anéis aromáticos, impondo uma restrição estérica que desfavorece o acesso do isômero S ao canal catalítico.

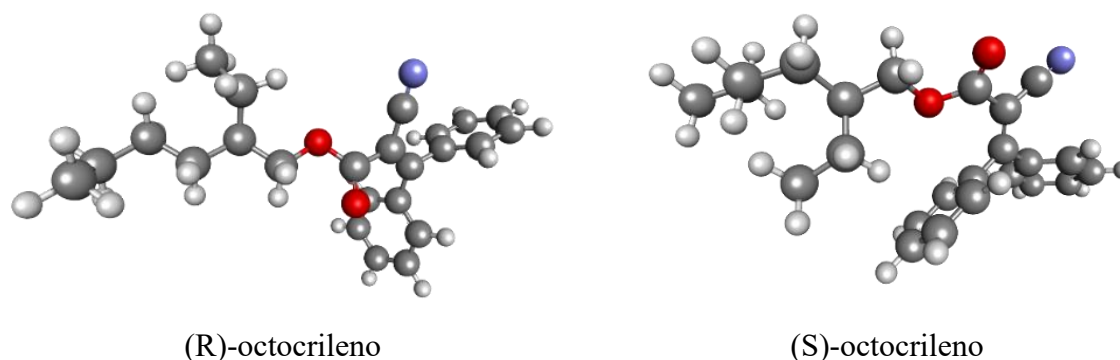


Figura 7. Geometrias tridimensionais dos enantiômeros R e S do octocrileno.

Conforme ilustrado na figura 8, o (S)-octocrileno não reproduziu o padrão de ligação observado para o isômero R. Ao invés de interagir com Arg120 e Tyr355 na entrada do canal catalítico, o isômero S formou uma ligação de hidrogênio com Ser579 (2,64 Å) e interações do tipo π -sigma com His351, empilhamento amida- π com Gln350 e π -alquila com Phe577. Nenhum desses resíduos integra o sítio ativo da COX-2, sendo todos localizados na superfície externa ou em regiões periféricas da macromolécula, distantes do canal catalítico.

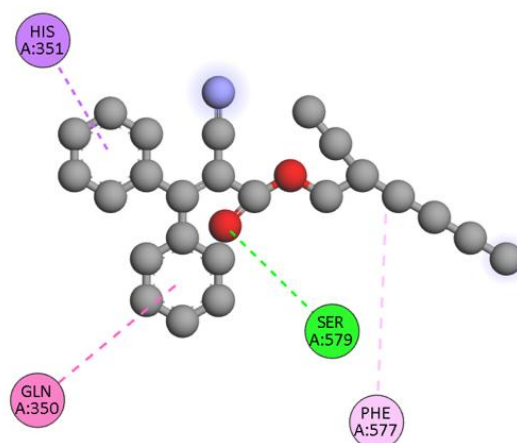


Figura 8. Interações do (S)-octocrileno em região periférica da COX-2.

Essa orientação deslocada é confirmada pela sobreposição dos dois isômeros na superfície da enzima (Figura 9), na qual o isômero R, representado em vermelho, se encontra profundamente inserido na cavidade catalítica, enquanto o isômero S, representado em roxo, ocupa a face externa da proteína, em uma região periférica da enzima. A sobreposição mostra que pequenas diferenças na configuração estereoquímica podem determinar modos de ligação distintos, com impacto sobre a relevância farmacológica do ligante.

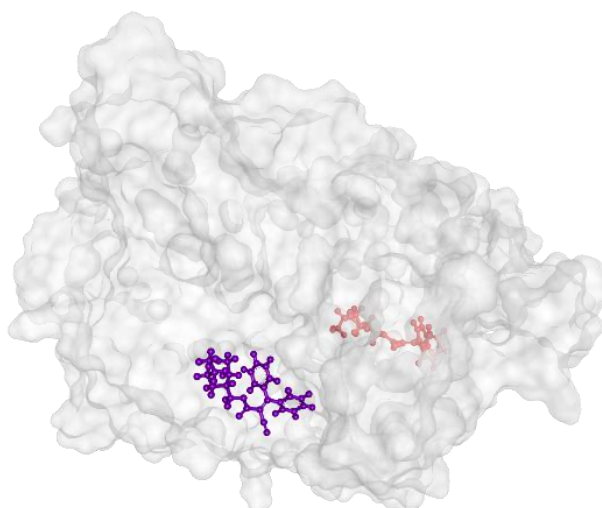


Figura 9. Sobreposição das poses de *docking* dos enantiômeros R (vermelho) e S (roxo) do octocrileno na COX-2.

O etil-hexil-metoxicinamato (OMC) foi avaliado na forma de seus dois isômeros, (R)-OMC (62,26) e (S)-OMC (62,12). O isômero R reproduziu, de forma análoga ao (R)-octocrileno (Figura 6), o padrão de interação característico da entrada do canal catalítico da COX-2, com ligações de hidrogênio estabelecidas com Arg120 e Tyr355, com distâncias de 2,72 e 2,59 Å, respectivamente (Figura 10). Esses valores situam-se dentro do intervalo convencional para ligações de hidrogênio moderadas, porém menos otimizados do que os observados para o (R)-octocrileno (Figura 6).

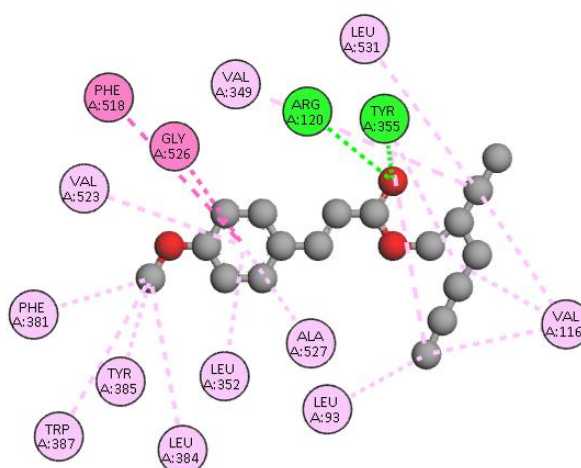


Figura 10. Interações do (R)-OMC no sítio ativo de COX-2.

Além das interações polares na entrada do canal, o (R)-OMC estabeleceu uma rede extensa de contatos hidrofóbicos e aromáticos com resíduos do sítio ativo, incluindo Phe381, Leu384, Tyr385, Trp387, Phe518, Val523, Gly526, Ala527 e Leu531, além de contatos adicionais com Val349, Val116 e Leu93, resíduos localizados na região de entrada do canal. A ausência de impedimentos estéricos, associada ao preenchimento eficiente da cavidade, sustenta o (R)-OMC como candidato relevante frente à COX-2, embora apresente interações polares menos intensas que o (R)-octocrileno (Figura 6).

O isômero S do OMC, com *fitness score* de 62,12, valor praticamente idêntico ao do isômero R (62,26), preservou o mesmo padrão de reconhecimento molecular na entrada do canal catalítico, com ligações de hidrogênio estabelecidas com Arg120 e Tyr355, com distâncias de 2,62 e 2,63 Å, respectivamente (Figura 11). No entanto, diferentemente do isômero R, o (S)-OMC apresentou um contato desfavorável com Leu531, indicando uma limitação local de ajuste geométrico na cavidade catalítica. Além das interações polares, o (S)-OMC estabeleceu uma rede de contatos hidrofóbicos e aromáticos com resíduos do sítio ativo, incluindo Phe381, Leu384, Tyr385, Trp387, Phe518, Val523, Gly526, Ala527 e Leu352, além de contatos adicionais com Ile345, Leu359, Val349 e Val116. A comparação entre os dois enantiômeros do OMC aponta influência estereoquímica discreta, com leve vantagem para o isômero R em razão da ausência de impedimento estérico.

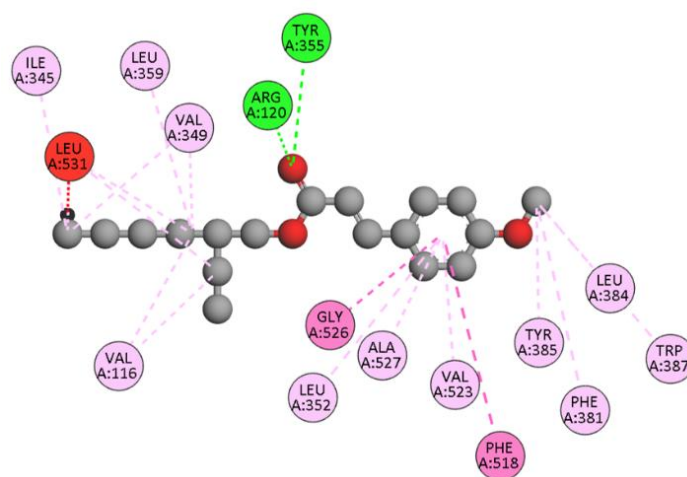


Figura 11. Ligações de hidrogênio de (S)-OMC no sítio ativo da COX-2.

Em contraste com o par octocrileno R/S, em que a diferença de escore e de modo de ligação foi expressivamente maior, esses resultados sugerem que a sensibilidade estereoquímica

depende tanto da estrutura do ligante quanto da arquitetura da cavidade.

Outro composto que apresentou desempenho satisfatório foi o salicilato de octila, com *fitness score* de 61,77. Embora esse valor seja próximo ao dos metoxicinamatos (R)-OMC e (S)-OMC), o salicilato de octila demonstrou uma orientação preferencial distinta, voltada para uma região mais profunda do canal catalítico da COX-2. Conforme observado na figura 12A, o composto estabeleceu uma ligação de hidrogênio com Ser530, com distância de 2,12 Å. Considerando que Ser530 se localiza em uma região funcionalmente importante do canal de ciclooxygenação da COX-2, sendo alvo da acetilação irreversível promovida pelo ácido acetilsalicílico e estando diretamente envolvido no posicionamento do substrato para catálise (ROUZER & MARNETT, 2020), essa interação sugere acomodação favorável do ligante em uma porção relevante do sítio ativo.

Além da interação polar, a cadeia alquílica do salicilato de octila favoreceu o preenchimento do canal hidrofóbico, com interações do tipo alquila e π -alquila envolvendo resíduos do sítio ativo como Tyr355, Val523, Ala527, Leu352 e Phe518, além de contatos adicionais com Ile517, Ala516 e His90. A ausência de impedimentos estéricos, associada à geometria favorável da pose, indica boa complementaridade conformacional entre o ligante e a cavidade catalítica. O salicilato de octila (Figura 12A) apresenta, portanto, um perfil de interação coerente com o sítio ativo da COX-2, entre os candidatos promissores desta série.

Perfil de interação semelhante ao do salicilato de octila foi observado para a oxibenzona (benzofenona-3) que atingiu *fitness score* de 57,53 frente à COX-2 (Tabela 1). Conforme ilustrado na figura 12B, o composto estabeleceu duas ligações de hidrogênio com Ser530, com distâncias de 2,33 e 2,72 Å, ambas dentro do intervalo convencional para ligações de hidrogênio favoráveis, o que reforça a orientação voltada para a região mais profunda do canal e o engajamento desse resíduo de importância catalítica central na COX-2 (ROUZER & MARNETT, 2020).

Foram identificadas ainda interações do tipo π -enxofre com Met522 e empilhamento amida- π com Gly526, além de contatos hidrofóbicos do tipo π -alquila com Ala527 e Leu352, pertencentes ao sítio ativo da COX-2, e com Val349. A ausência de impedimentos estéricos relevantes reforça a coerência geométrica da pose. Embora sua pontuação *fitness* seja inferior à dos candidatos mais promissores desta série, a consistência geométrica da pose e a interação com resíduo de importância catalítica conferem à oxibenzona um perfil de interação de interesse farmacológico.

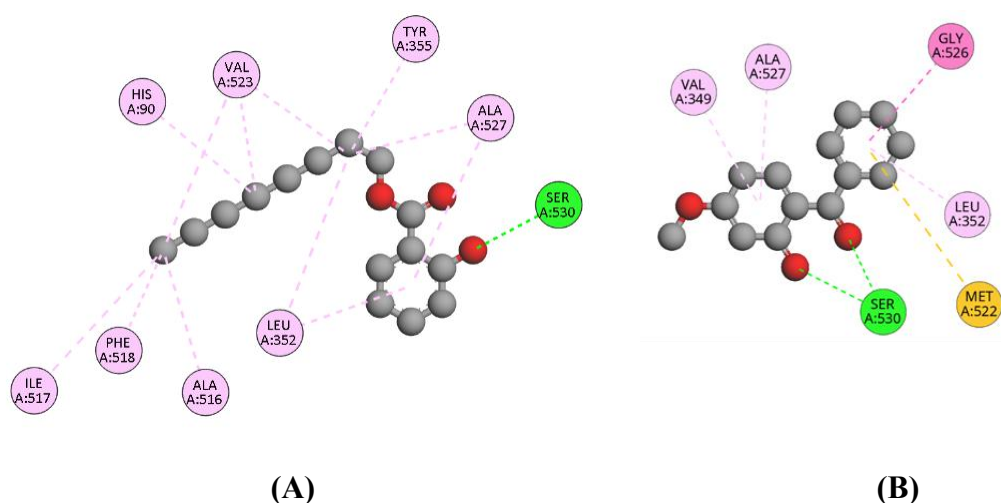


Figura 12. Interações no sítio ativo de COX-2. Em **A.** salicilato de octila e **B.** oxibenzona.

Frente à COX-2, os resultados apontam dois padrões distintos de reconhecimento molecular: interação preferencial com Arg120 e Tyr355 na entrada do canal, observada para o (R)-octocrileno e os metoxicinamatos, e orientação mais profunda com engajamento de Ser530, observada para o salicilato de octila e a oxibenzona. A consistência geométrica das poses e a ausência de impedimentos estéricos distinguem esses compostos dos falsos positivos identificados, e o (R)-octocrileno se destaca como o candidato mais promissor frente a esse alvo.

Resultados frente à 5-LOX

Frente à 5-LOX (PDB ID: 7TTK), os resultados revelaram um perfil distinto do observado para a COX-2, com tendência de maiores pontuações *fitness* para compostos volumosos e lipofílicos. Conforme apresentado na tabela 1, três compostos, bemotrizinol (72,07), iscotrizinol (70,59) e bisotrizol (70,01) atingiram pontuações próximas ou superiores a do substrato natural, o ácido araquidônico (70,95). Entretanto, esses escores devem ser interpretados com cautela, uma vez que a arquitetura alongada e predominantemente hidrofóbica da cavidade enzimática favorece escores artificialmente inflacionados, independentemente da complementaridade farmacofórica real com o sítio catalítico. A inspeção qualitativa das poses confirma essa limitação para os três compostos.

Para a análise subsequente, foram selecionados esses três compostos, por apresentarem pontuações próximas à do substrato natural, além do salicilato de octila (56,87) que obteve a maior pontuação entre os demais ligantes avaliados.

Na pose obtida o bemotrizinol estabeleceu quatro ligações de hidrogênio com os resíduos Trp605 (1,78 Å), Gln609 (1,93 Å) e Arg666, com distâncias de 2,21 e 2,49 Å, além de uma rede de interações hidrofóbicas do tipo alquila e π -alquila com os resíduos Leu188, Phe610, Tyr660, Pro658 e Ile218, sem a identificação de impedimentos estéricos (Figura 13).

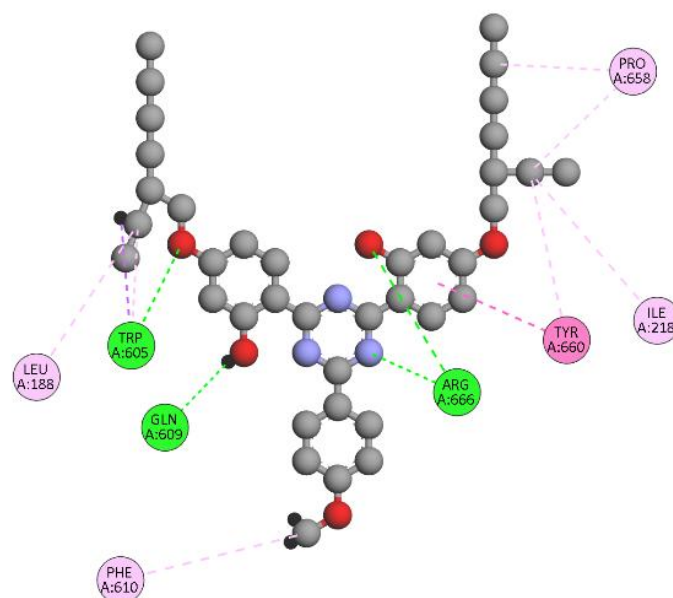


Figura 13. Interações do bemotrizinol em região periférica da 5-LOX.

Embora esse conjunto de interações geometricamente consistentes explique, ao menos parcialmente, a elevada pontuação obtida, a análise do posicionamento do ligante expõe uma limitação: nenhum dos resíduos envolvidos pertence ao sítio catalítico, cujos principais determinantes estruturais são os resíduos de coordenação do ferro (His367, His372, His550, Asn554 e Ile673), os aminoácidos hidrofóbicos da cavidade interna (Leu368, Leu373, Ile406, Leu414 e Leu607) e o par FY *cork* (Phe177 e Tyr181). Dessa forma, embora a ausência de impedimentos estéricos diferencie o bemotrizinol de compostos como o iscotrizinol, cuja pontuação elevada é acompanhada por repulsões estéricas explícitas, o composto compartilha com esses falsos positivos a característica essencial de não interagir com os determinantes moleculares funcionalmente relevantes do sítio ativo.

O elevado *fitness score* do bemotrizinol reflete, portanto, a acomodação em uma região periférica da enzima com complementaridade geométrica local, e não uma interação farmacologicamente relevante com a cavidade catalítica, devendo o composto ser igualmente classificado como falso positivo frente à 5-LOX.

Padrão análogo de falso positivo foi identificado para o iscotrizinol e o bisotrizinol, cujos *fitness scores* elevados (70,59 e 70,01, respectivamente) refletem o efeito de tamanho inerente às funções de pontuação, e não complementaridade farmacofórica real com o sítio catalítico da 5-LOX.

No caso da pose do iscotrizinol (Figura 14), as ligações de hidrogênio observadas envolvem os resíduos Val178 (2,29 Å) e Ser182 (2,66 Å), localizados na hélice H α 2 e não no sítio catalítico da enzima (GILBERT et al., 2011). Assim como observado para o bemotrizinol, o ligante se acomoda em uma região periférica em relação ao sítio catalítico. Essa pose também é marcada por uma rede densa de contatos desfavoráveis com resíduos da região periférica, incluindo Glu417, Cys418, Tyr181, Trp599, Leu420 e Leu179. Esses dados indicam que, além de não alcançar o sítio catalítico, o iscotrizinol apresenta volume molecular incompatível com uma acomodação adequada mesmo nessa região. Desse modo, seu elevado escore parece refletir predominantemente a soma de múltiplos contatos de curto alcance, e não uma complementaridade estrutural real com o sítio ativo.

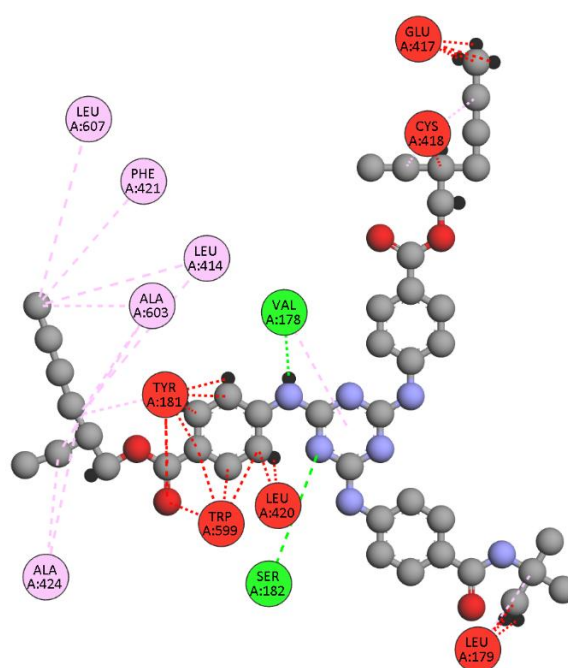


Figura 14. Interações do iscotrizinol em região periférica da 5-LOX.

O bisotrizinol (Figura 15) apresentou uma pose incompatível com uma acomodação produtiva no sítio catalítico da 5-LOX. Embora estabeleça duas ligações de hidrogênio com Tyr181 (3,11 e 2,24 Å), integrante do par FY *cork* que regula o acesso à cavidade, o contato

com Leu607, resíduo do sítio catalítico, corresponde a um impedimento estérico. Os demais contatos, de natureza π e alquila com Phe421, Trp599, Ala603, Leu420 e Ala424, distribuem-se pela periferia da cavidade.

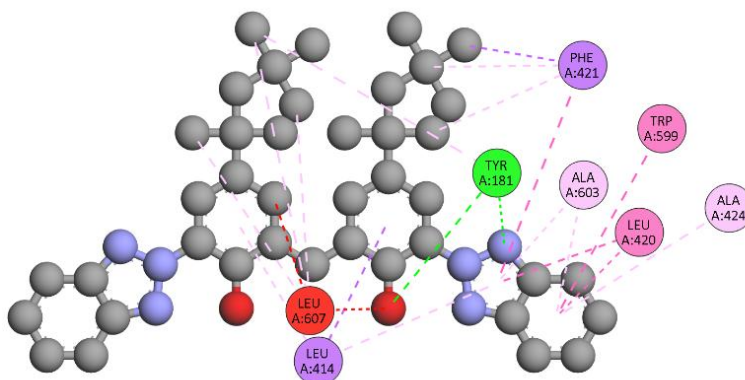


Figura 15. Interações do bisoctrizol em região periférica da 5-LOX.

O volume do bisoctrizol impede o encaixe no sítio: a maior parte da molécula permanece na periferia e colide ao tentar ocupar o interior catalítico. O elevado *fitness score* não reflete complementaridade efetiva com o sítio ativo, mas decorre do tamanho molecular e do somatório de contatos não específicos distribuídos pela cavidade.

O salicilato de octila foi o único composto a apresentar pose coerente com o sítio catalítico da 5-LOX, apesar do *fitness score* de 56,87, inferior ao dos compostos mais volumosos. A pose (Figura 16) mostra uma ligação de hidrogênio com Ile673 (2,38 Å), diretamente envolvido na coordenação do ferro catalítico, além de uma rede consistente de interações hidrofóbicas com resíduos do sítio catalítico, incluindo Leu607, Leu414 e Tyr181, integrante do par *FY cork* que regula o acesso à cavidade catalítica, bem como contatos adicionais com Ala603, Phe421 e Trp599. Ao contrário dos demais compostos, não há impedimentos estéricos nem interações geometricamente incompatíveis, indicando boa complementaridade com a cavidade enzimática. Embora apresente menor afinidade teórica, o salicilato de octila exibe uma pose de maior consistência estrutural, sendo o candidato mais adequado desta série frente à 5-LOX (Figura 16).

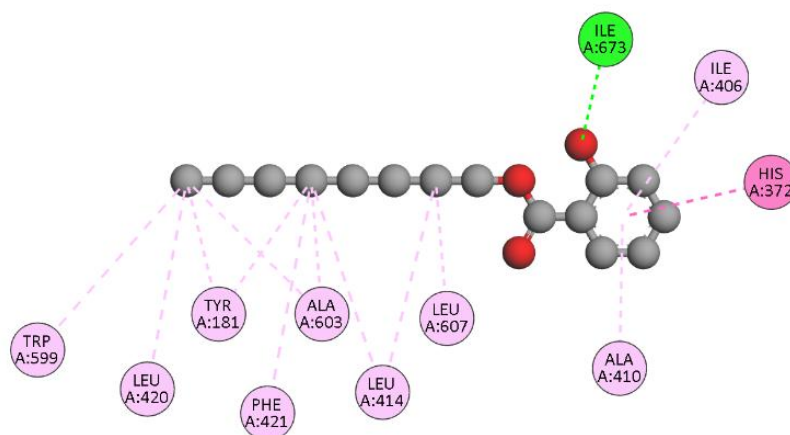


Figura 16. Interações do salicilato de octila na cavidade catalítica da 5-LOX.

Frente à 5-LOX a elevada pontuação *fitness* dos compostos volumosos não reflete complementaridade efetiva com o sítio catalítico, e todos foram classificados como falsos positivos, ainda que por razões distintas, envolvendo impedimentos estéricos, contatos não específicos ou acomodação em região periférica sem interação com os determinantes moleculares do sítio ativo. O salicilato de octila, por outro lado, destacou-se como o único composto a exibir pose estruturalmente coerente com a cavidade catalítica, configurando-se como o candidato mais adequado desta série frente à 5-LOX.

Apesar de sua utilidade na triagem e na geração de hipóteses, o *docking* molecular apresenta limitações. As pontuações dependem do algoritmo e da função de pontuação empregados e não constituem medidas diretas de afinidade, inibição enzimática ou eficácia anti-inflamatória; além disso, o método representa de forma simplificada fatores como flexibilidade proteica, solvatação e contribuições entrópicas (JAIN, 2006). Assim, as classificações propostas neste estudo devem ser entendidas como uma priorização relativa de candidatos. A confirmação do potencial indicado requer validação posterior por ensaios de inibição enzimática frente à COX-2 e à 5-LOX e, em etapa subsequente, por modelos celulares; simulações de dinâmica molecular podem complementar essa avaliação estrutural.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos demonstraram que dentre os dois grupos de moléculas estudadas: fotoprotetores e antioxidantes (polifenóis), dentro das análises realizadas, somente

representantes do primeiro grupo apresentaram potencial promissor frente as duas enzimas de importância na resposta inflamatória. Pelo exposto, o presente estudo apresenta o docking molecular como uma estratégia útil para a triagem do potencial anti-inflamatório de compostos com atividade fotoprotetora frente às enzimas COX-2 e 5-LOX.

A análise evidenciou que valores elevados de fitness score não são, isoladamente, indicativos de interação favorável, uma vez que compostos volumosos podem apresentar escores inflacionados em decorrência do efeito de tamanho ou de acomodações estruturalmente inadequadas.

A inspeção qualitativa das poses foi determinante para distinguir ligantes coerentes de falsos positivos. Iscotrizinol e bisotrizinol exibiram pontuações elevadas acompanhadas de limitações geométricas e impedimentos estéricos, enquanto o bemotrizinol apresentou acomodação periférica, sem interação com os determinantes funcionais do sítio ativo. O (R)-octocrileno, por sua vez, mostrou interações consistentes frente à COX-2, o que evidencia o papel da estereoquímica no reconhecimento molecular. Considerando conjuntamente os dois alvos avaliados, o salicilato de octila foi o composto de melhor desempenho, por ser o único a apresentar perfil de interação estruturalmente coerente frente à COX-2 e à 5-LOX, e é o principal candidato desta série para uma possível atuação multi-alvo.

Em conjunto, os resultados sugerem que alguns compostos com atividade fotoprotetora podem interagir com alvos enzimáticos envolvidos na inflamação cutânea. Ainda assim, essas inferências devem ser interpretadas com cautela e validadas por abordagens complementares, como ensaios experimentais e simulações adicionais, incluindo dinâmica molecular.

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Espírito Santo (FAPES) pelo apoio financeiro (projeto Edital 21/2023 – Mulheres na Ciência, T.O - 761/2024).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CATANZARO E, BISHAYEE A, FIMOGNARI C. On a beam of light: photoprotective activities of the marine carotenoids astaxanthin and fucoxanthin in suppression of inflammation and cancer. *Mar Drugs* 18(11): 544, 2020.
2. COUSSENS LM, WERB Z. Inflammation and Cancer. *Nature* 420(6917): 860-867,

- 2002.
3. GOMEZ I, FOUDI N, LONGROIS D, NOREL X. The role of prostaglandin E2 in human vascular inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 89(2-3): 55-63, 2013.
 4. GILBERT NC, BARTLETT SG, WAIGHT MT, NEAU DB, BOEGLIN WE, BRASH AR, NEWCOMER ME. The structure of human 5-lipoxygenase. *Science* 331(6014): 217-219, 2011.
 5. GILBERT NC, NEWCOMER ME. Stable-5-LOX. Worldwide Protein Data Bank, 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2210/pdb7ttk/pdb>. Acesso em 15 de fevereiro de 2023.
 6. HANSON D, DELEO V. Long-wave ultraviolet light induces phospholipase activation in cultured human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol* 95(2): 158-163, 1990.
 7. HEMAVATHI KN, SKARIYACHAN S, RAJU R, KESHA PRASAD TS, ABHINAND CS. Screening of potential anti-inflammatory leads from jeevaneeya rasayana plants targeting Cox-2 and 5-Lox by molecular docking and dynamic simulation approaches. *Comput Biol Med* 171: 108164, 2024.
 8. HANWELL MD, CURTIS DE, LONIE DC, VANDERMEERSCH T, ZUREK E, HUTCHISON GR. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J Cheminform* 4(1): 17, 2012.
 9. JAIN AN. Scoring functions for protein-ligand docking. *Curr Protein Pept Sci* 7(5): 407-420, 2006.
 10. JONES G, WILLETT P, GLEN RC, LEACH AR, TAYLOR R. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. *J Mol Biol* 267(3): 727-748, 1997.
 11. GRESHAM A, MASFERRER J, CHEN X, LEAL-KHOURI S, PENTLAND AP. Increased synthesis of high-molecular-weight cPLA2 mediates early UV-induced PGE2 in human skin. *Am J Physiol Cell Physiol* 270(4): C1037-C1050, 1996.
 12. LOMBARDO M, AGNELLO F, GITTO R, DE LUCA L. A multistep computational approach to achieve a complete human 5-lipoxygenase structure and provide a pharmacophore model for further drug design. *Mol Inform* 45(3): e70025, 2026.
 13. NEAGU M, CONSTANTIN C, CARUNTU C, DUMITRU C, SURCEL M, ZURAC S. Inflammation: a key process in skin tumorigenesis. *Oncol Lett* 17(5): 4068-4084, 2019.

14. ORLANDO BJ, MALKOWSKI MG. Substrate-selective inhibition of cyclooxygenase-2 by fenamic acid derivatives is dependent on peroxide tone. *J Biol Chem* 291(29): 15069-15081, 2016.
15. PARRADO C, MASCApaQUE M, GILABERTE Y, JUARRANZ A, GONZALEZ S. Fernblock (Polypodium leucotomos extract): molecular mechanisms and pleiotropic effects in light-related skin conditions, photoaging and skin cancers, a review. *Int J Mol Sci* 17(7): 1026, 2016.
16. PEDRETTI A, MAZZOLARI A, GERVASONI S, FUMAGALLI L, VISTOLI G. The VEGA suite of programs: a versatile platform for cheminformatics and drug design projects. *Bioinformatics* 37(8): 1174-1175, 2021.
17. PUBCHEM. PubChem. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em 22 de março de 2025.
18. ROUZER CA, MARNETT LJ. Structural and chemical biology of the interaction of cyclooxygenase with substrates and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Chem Rev* 120(15): 7592-7641, 2020.
19. SÁNCHEZ-SUÁREZ J, VILLAMIL L, DÍAZ L, COY-BARRERA E. Uncovering Streptomyces-derived compounds as cosmeceuticals for the development of improved skin photoprotection products: an in silico approach to explore multi-targeted agents. *Sci Pharm* 90(3): 48, 2022.
20. SANTOS SO, SOBRINHO RR, OLIVEIRA TA. Importância do uso de protetor solar na prevenção do câncer de pele e análise das informações desses produtos destinados a seus usuários. *J Health Biol Sci* 6(3): 279-285, 2018.
21. SHEPPE, AEF.; EDELMANN, MJ. Roles of eicosanoids in regulating inflammation and neutrophil migration as an innate host response to bacterial infections. *Infect Immun* 89(8): e0009521, 2021.
22. STEWART JJP. Optimization of parameters for semiempirical methods V: modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *J Mol Model* 13(12): 1173-1213, 2007.
23. VAN DER LUBBE SCC, FONSECA GUERRA C. The nature of hydrogen bonds: A delineation of the role of different energy components on hydrogen bond strengths and lengths. *Chem Asian J* 14(16): 2760-2769, 2019.
24. VECCHIO AJ, MALKOWSKI MG. The structure of NS-398 bound to cyclooxygenase-

2. *J Struct Biol* 176(2): 254-258, 2011.
25. WANG B, WU L, CHEN J, DONG L, CHEN C, WEN Z, HU J, FLEMING I, WANG DW. Metabolism pathways of arachidonic acids: mechanisms and potential therapeutic targets. *Signal Transduct. Target. Ther* 6(1): 94, 2021.
26. WU D, YUAN P, KE C, XIONG H, CHEN J, GUO J, LU M, DING Y, FAN X, DUAN Q, SHI F, ZHU F. Salidroside suppresses solar ultraviolet-induced skin inflammation by targeting cyclooxygenase-2. *Oncotarget* 7(18): 25971-25982, 2016.
27. ZARGHI A, ARFAEI S. Selective COX-2 Inhibitors: A review of their structure-activity relationships. *Iran J Pharm Res* 10(4): 655-683, 2011.
28. ZHOU L, ZHONG Y, HAN L, XIE Y, WAN M. Global, regional, and national trends in the burden of melanoma and non-melanoma skin cancer: insights from the global burden of disease study 1990-2021. *Sci Rep* 15: 5996, 2025.