



## **Previsão das atividades biológicas e dos efeitos do óleo de *Citrus reticulata* na expressão gênica através de plataformas *In Silico***

Pamella Eduardha Espindola Chaves, discente de graduação em Farmácia, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguai

Bibiana Frasson Etcheverry, discente de graduação em Farmácia, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguai

Dyene Nascimento Campos, discente de graduação em Farmácia, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguai

Êmily Clori Sotelo, discente de graduação em Farmácia, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguai

Luísa Zuravski, TAE, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguai

Michel Mansur Machado, docente, Universidade Federal do Pampa

E-mail do autor: pamellachaves.aluno@unipampa.edu.br

A Tangerina (*Citrus reticulata*) é uma fruta cítrica com coloração alaranjada e sabor adocicado, pertencente à família Rutaceae e cultivada em países de clima tropical. Seu óleo essencial é obtido a partir da casca da fruta e é conhecido por possuir aroma fresco, doce e levemente picante. Os óleos essenciais são amplamente empregados como ingredientes em formulações de produtos farmacêuticos, perfumes e cosméticos, assim como para conferir sabor a bebidas e alimentos. Além disso, são muito utilizados pela medicina tradicional como recursos terapêuticos para tratamento de diversas enfermidades. Alguns estudos relataram potenciais efeitos antibacterianos, antioxidantes e antifúngicos do óleo essencial de Tangerina. No entanto, pesquisas que abordem suas atividades biológicas e seus efeitos na expressão gênica ainda são relativamente escassas. Em vista disso, o objetivo deste estudo é prever através de plataformas *in silico* as principais atividades biológicas e os efeitos do óleo essencial de *Citrus reticulata* na expressão gênica humana. Para isso, em estudos prévios identificamos e quantificamos os principais constituintes do óleo através de Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massas (CG-MS). As formas canônicas dos compostos majoritários foram pesquisadas no banco de dados PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) e submetidas a testes computacionais por meio das plataformas Way2Drug utilizando os módulos PASS Online (<http://www.way2drug.com/passonline/>) para predição das atividades biológicas e DIGEP-Pred (<http://www.way2drug.com/ge/>) para predição das alterações na expressão gênica. As informações sobre os genes encontrados foram pesquisadas no banco de dados GeneCards (<https://www.genecards.org/>). Foram analisadas as atividades biológicas e as possíveis interações (*upregulation* e *downregulation* com probabilidades acima de 70%) entre os compostos majoritários do óleo e os genes relacionados ao ciclo celular ou à manutenção genética da célula, apenas genes da espécie *Homo sapiens* foram considerados. As predições computacionais foram realizadas para o Limoneno (85,2%),  $\gamma$ -Terpineno (7,2%) e Mirceno (1,9%). Somados, estes compostos apresentaram mais de 80 atividades biológicas sendo as principais para o Limoneno: carminativa (96,1%), antieczemática (89,6%), antineoplásica (81,2%) e imunossupressora (71,4%); para o  $\gamma$ -Terpineno: carminativa (88,7%), antieczemática (85,4%), fibrinolítica (77,6%) e tratamento de polipose adenomatosa (71,4%); e para o Mirceno: antineoplásica (89,6%), antineoplásica para câncer de mama (89,2%), antieczemática

(83,6%) e antiviral (75,6%). Foram observadas também alterações na expressão de aproximadamente 60 genes, os compostos majoritários causaram tanto *upregulation*, como *downregulation*. Em nosso estudo, Limoneno e Mirceno apresentaram altas probabilidades para atividades antineoplásicas, no caso do Mirceno tanto atividade antineoplásica em geral como especificamente para câncer de mama. Compostos antineoplásicos tem como objetivo inibir o desenvolvimento de células malignas, por esse motivo genes relacionados com ciclo celular ou com a manutenção genética da célula foram analisados. Nossos resultados mostraram que o Limoneno e o  $\gamma$ -Terpineno causaram *downregulation* do gene NAP1L1, que participa da replicação do DNA, modulação da cromatina e proliferação celular. Além disso,  $\gamma$ -Terpineno reduziu a expressão dos genes MSH5 e TREX1 que estão envolvidos no reparo de DNA. Ademais, nossos achados indicaram *upregulation* dos genes PPP1CB (envolvido na manutenção da cromatina e divisão celular) e FOXO4 (envolvido na regulação negativa do ciclo celular) pela ação do Limoneno e  $\gamma$ -Terpineno. O gene WT1 é um fator de transcrição que desempenha um papel importante no desenvolvimento celular e na sobrevivência celular, em nosso estudo, sua expressão foi estimulada pela ação do Limoneno. Portanto, de acordo com esses resultados, o óleo essencial de *Citrus reticulata* possui numerosas atividades biológicas e uma alta probabilidade de interferir na expressão gênica, estimulando e reduzindo a expressão dos genes analisados em nosso estudo.

**Agradecimentos:** CAPES, CNPq, FAPERGS, UNIPAMPA.

**Palavras-chave:** Tangerina; Óleo essencial; Métodos computacionais; Atividades biológicas; Expressão gênica.