

**11ª Jornada Científica e  
Tecnológica do IFSULDEMINAS**  
& **8º Simpósio de  
Pós-Graduação**

**ESTUDO COMPUTACIONAL DE DESCRITORES ELETRÔNICOS,  
TERMODINÂMICOS E DIMENSIONAIS EM COMPOSTOS FENÓLICOS NATURAIS  
COM POTENCIAL ATIVO ANTI-*CÂNDIDA KRUSEI*.**

**Lucas R. F. de Oliveira<sup>1</sup>; Rubia G. Codignole<sup>2</sup>; Luiz F. Motta<sup>3</sup>.**

**RESUMO**

A *Cândida* é um fungo oportunista que está presente nos seres humanos em mucosas como: boca, genitais, pulmões e trato gastrointestinal. Dentre as espécies de *Cândidas*, a menos comum e a mais agressiva é a espécie de *Cândida Krusei*, que aproveita da debilidade do sistema imunológico do organismo humano que encontra em condições de imunossupressão para invadir tecidos e órgãos causando infecções sistêmicas graves. Um outro dado alarmante é que a taxa de mortalidade chega a 70% em pacientes com a candidíase provocada por esse fungo e resistente à maioria dos fármacos utilizados. Os fármacos disponíveis no mercado são extremamente tóxicos, portanto, os compostos fenólicos naturais podem ser uma fonte promissora com atividade antifúngica. Esse estudo baseia-se na Química Teórica Computacional e na Químioinformática, para cálculos de descritores eletrônicos, termodinâmicos e dimensionais no estudo relação quantitativa entre a estrutura química e atividade biológica, QSAR (Quantitative structure-activity relationships).

**Palavras-chave:** Química Medicinal; QSAR; Modelagem Molecular; Regra de Lipinski; Candidíase.

**1. INTRODUÇÃO**

As leveduras da *Cândida Krusei* são fungos unicelulares que reproduzem assexuadamente por brotamento unilateral. Geralmente são encontradas em mucosas bucais, vaginais e trato gastrointestinal. A *Cândida Krusei* é um fungo oportunista que nos indivíduos em condições de imunossupressão invadem tecidos e órgãos causando infecções sistêmicas graves. Portadores de câncer, pacientes com imunodeficiência (portadores da AIDS), diabetes, transplantes e até mesmo aqueles que fazem utilização de alguns fármacos, antibióticos, anticoncepcionais e corticóides, apresentam um ambiente hospedeiro propício para o crescimento e desenvolvimento das leveduras em função do imunocomprometimento (GOLAN et al, 2014). A *Cândida Krusei* merece destaque por ser uma das infecções sistêmicas mundialmente conhecidas, que apresenta maior índice de mortalidade, em torno de 70%. Além disso, a sua terapia medicamentosa é delicada e complexa, pois esta candidíase é resistente à maioria dos fármacos utilizados no combate (GALLUCCI et al, 2013).

Este trabalho objetiva explicar a atividade biológica experimental dos compostos fenólicos naturais por intermédio da Modelagem Molecular e cálculos de diversas propriedades moleculares.

1 Licenciatura em Química, IFSULDEMINAS –Campus Pouso Alegre. E-mail: lucasfizio@yahoo.com.br

2 Licenciatura em Química, IFSULDEMINAS –Campus Pouso Alegre. E-mail: rubiacodignole@hotmail.com

3 Orientador, IFSULDEMINAS –Campus Pouso Alegre. E-mail: luiz.motta@ifsuldeminas.edu.br

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Entender as interações intermoleculares ligante-bioreceptor é fundamental na ação biológica, essa compreensão auxilia na determinação dos mecanismos e na estrutura molecular do ligante e do bioreceptor (BARREIRO, 2009)

Os compostos bioativos com propriedades melhoradas são identificados como compostos-protótipos (do inglês, *lead compound*) para posterior otimização molecular. A fase inicial na descoberta de um fármaco é a identificação de um composto-protótipo, que serve como um modelo inicial que sofrerá modificações estruturais para manter, ou melhor, a atividade biológica desejada e para eliminar ou minimizar propriedades indesejáveis (PANDIT, 2008). Uma vez obtido o composto-protótipo, pode-se lançar mão de estratégias computacionais de modificação molecular para aperfeiçoar e prever a atividade biológica de compostos análogos. A correlação entre estrutura química-atividade biológica pode ser realizada quantitativamente e neste caso temos o QSAR (relação quantitativa entre estrutura química e atividade biológica)

Através da Química Teórica Computacional, utilizando métodos da Mecânica Molecular (MM) e da Mecânica Quântica (MQ) é possível prever os prováveis tipos de interações intermoleculares e os envoltórios energéticos no processo de complexação ligante-bioreceptor. A Química Teórica Computacional é extremamente útil no estudo QSAR, pois utiliza métodos matemáticos para executar cálculos de propriedades moleculares simulando o comportamento molecular.

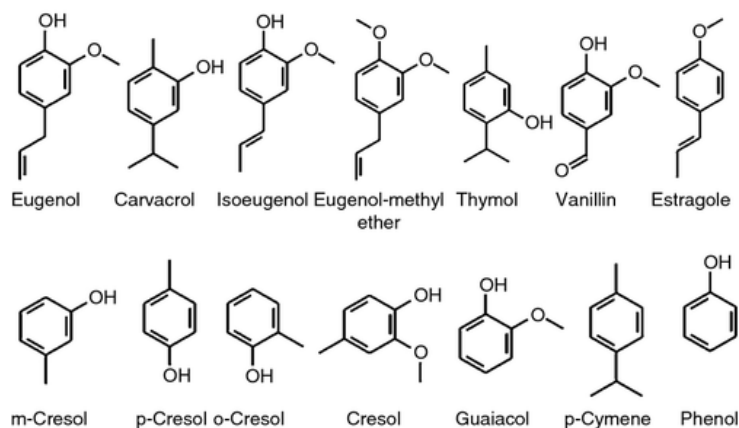
A busca por compostos antifúngicos naturais e que cause menos efeitos colaterais tem sido o objetivo de vários pesquisadores. Este trabalho objetiva realizar estudo QSAR para 14 fenóis naturais com atividade antifúngica (Figura 1).

## 3. MATERIAL E MÉTODOS

As estruturas químicas dos quatorze compostos fenólicos foram desenhadas em 2D e visualizadas em 3D utilizando o programa ChemSketch® versão 2018. Inicialmente realizou-se a minimização energética das estruturas químicas utilizando método semi-empíricos PM3 no programa Arguslab® versão 4.0. Posteriormente realizou-se a otimização geométrica dos compostos fenólicos empregando DFT (Teoria do Funcional de Densidade) através do método híbrido B3LYP e função de base 6-31G\*, utilizando simultaneamente o Método Simplex para simular os análogos em ambiente aquoso com constante dielétrica 78,4 com auxílio do programa Molecular Modeling Pro Plus® (MMP Plus) versão 6.3. Em seguida, foram calculadas propriedades moleculares de natureza: hidrofóbica/hidrofílica, solubilidade, eletrônica, estereoquímica, termodinâmica, topológica,

dimensional e constitucional. Também foi utilizado o Banco de Dados de Quimioinformática: Molinspiration Cheminformatics.

**Figura 1:** Estruturas de quatorze compostos fenólicos (GALLUCCI et al, 2013).



#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados da Otimização Geométrica contribuíram para um achatamento na energia estérica dos quatorze compostos fenólicos (Tabela 1). Essa diminuição na energia torna cada derivado mais estável mostrando a eficácia do método híbrido (semi-empírico PM3 + Quântico DFT).

**Tabela 1:** Relação da diferença energética em relação aos métodos (Fonte do autor)

| Derivados Fenólicos  | 3D (Kcal/mol) | PM3 (Kcal/mol) | DFT (Kcal/mol) |
|----------------------|---------------|----------------|----------------|
| Carvacrol            | 33.49583      | 19.77082       | 12.49713       |
| Cresol               | 19.67541      | 17.86095       | 10.74704       |
| Estragole            | 20.49338      | 19.40979       | 11.25536       |
| Eugenol              | 20.72582      | 19.23478       | 10.27736       |
| Eugenol-Methyl Ether | 22.52859      | 19.89182       | 10.55971       |
| Guaiacol             | 20.23842      | 18.24919       | 10.17103       |
| Isoeugenol           | 19.35537      | 21.03792       | 12.15644       |
| m-Cresol             | 16.14859      | 15.6866        | 9.67911        |
| o-Cresol             | 16.19693      | 15.43431       | 8.440109       |
| p-Cresol             | 16.14327      | 15.64849       | 8.512036       |
| p-Cymene             | 18.51256      | 19.00211       | 11.66967       |
| Phenol               | 15.76308      | 14.46635       | 7.947009       |
| Thymol               | 105.9727      | 20.70896       | 13.09195       |
| Vanillin             | 23.28785      | 17.39251       | 10.68093       |

Observou-se que o composto mais ativo, o guaiacol, derivado fenólico que apresenta menor MIC = Concentração Inibitória Mínima, apresenta diferença energética entre os orbitais de fronteira HOMO-LUMO, Gap = 0,141 eV, enquanto o composto com menor atividade biológica (maior MIC), o fenol, possui Gap = 0,160 eV, justificando a elevada polarizabilidade do guaiacol. A diferença energética entre os orbitais de fronteira HOMO-LUMO (Gap) para os compostos mencionados é muito pequena, mas a diferença na atividade biológica é “gritante”. O guaiacol possui MIC = 0,01 ug/mL, enquanto o fenol apresenta MIC = 45,26 ug/mL. Cabe ressaltar que o guaiacol, apresenta maior Volume Molecular (VM), indicando que a fenda ativa do receptor na *Cândida Krusei* possui uma cavidade maior para ancorar o derivado. O derivado fenólico mais ativo apresenta menor Log P, portanto, encontra-se sob elevada concentração no citosol do fungo.

Um fármaco para ter boa biodisponibilidade oral deve satisfazer os seguintes parâmetros: peso molecular menor do que 500 Da; Log P menor do que 5; máximo de cinco grupos doadores de ligação hidrogênio; máximo de dez grupos aceptores de ligação hidrogênio (LIPINSKI et al.1997), no que ficou conhecido como a regra dos cinco de Lipinski. Utilizando o banco de dados de Quimioinformática: Molinspiration Cheminformatics observou-se que todos os derivados fenólicos atenderam a regra dos cinco Lipinski.

## 5. CONCLUSÕES

O estudo QSAR e de Quimioinformática indicou descritores relevantes que podem explicar a atividade biológica experimental dos compostos fenólicos naturais contra a *Cândida Krusei*, além de caracterizar o composto mais ativo no combate à *Cândida Krusei*, o Guaiacol. Os compostos fenólicos também não violaram a regra dos cinco de Lipinski, sendo, portanto, considerados derivados promissores na síntese orgânica.

## REFERÊNCIAS

- BARREIRO, E. J. **A Química Medicinal e o paradigma do composto-protótipo**. Revista Virtual de Química, 1 (1), 26-34, 2009.
- GALLUCCI, M. N; CAREZZANO, M. E.; OLIVA, M. M.; DEMO, M. S.; PIZZOLITTO, R. P.; ZUNINO, M. P.; ZYGADLO J. A.; DAMBOLENA, J.S. **In vitro activity of natural phenolic compounds against fluconazole-resistant Candida species: a quantitative structure–activity relationship analysis**. Journal of Applied Microbiology, 2013.
- GOLAN, D.E.; TASHJIAN, A.H.; ARMSTRONG, E.J.; ARMSTRONG, A.W. **Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia**. 3ed. Rio de Janeiro: Guanaraba Koogan, 2014.
- PANDIT, N. K. **Introdução às ciências farmacêuticas**. Porto Alegre: ArtMed, 2008.