



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

**MODELAGEM MOLECULAR DE UMA SÉRIE DE ANÁLOGOS DE PIRIMIDINA COM
POTENCIAL ATIVIDADE ANTI-CANDIDA ALBICANS.**

Silvio Z. de ARAÚJO JÚNIOR¹; Ísis A. R. de ARAÚJO²; Carolina do P. DIAS³; Luiz F. MOTTA⁴

RESUMO

O fungo *C. albicans* ocasiona a candidíase, doença que pode acarretar diversas mortes. A terapêutica para candidíase é realizada com medicamentos tóxicos, portanto há necessidade em encontrar novas substâncias capazes de combater o fungo, para produção e comercialização. Este trabalho tem como principal objetivo realizar Modelagem Molecular para análogos de pirimidina com potencial atividade anti-*Candida Albicans*, com intuito de obter descritores relevantes que justifiquem a atividade biológica experimental dos análogos. Essas moléculas derivadas de pirimidina foram testadas *in vitro* cuja atividade biológica foi determinada. O trabalho traz os resultados parciais da pesquisa, ressalta a importância desse estudo e a viabilidade do mesmo.

Palavras-chave: Química Medicinal; QSAR; Quimioinformática; Candidíase.

1. INTRODUÇÃO

A *Candida albicans* é um fungo que causa infecções na mucosa oral e vaginal, chamada Candidíase. Essa espécie é a mais prevalente, correspondendo a 50% das ocorrências da doença. A mortalidade é relevante, apesar de fazer parte da flora natural feminina, pois atinge patogenicamente pessoas com o sistema imunológico comprometido, como portadores de HIV e em tratamento intensivo (CARDOSO, 2013). Os sintomas mais comuns são prurido, leucorréia, placas esbranquiçadas, edema e eritema na vulva, vagina, boca e esôfago (BOATTO *et al*, 2007).

A falta de fármacos seguros e eficazes no mercado torna esse fungo uma grande preocupação em todo o mundo, visto que a taxa de mortalidade é muito elevada em pacientes com o sistema imunológico frágil. Devido a essa escassez de medicamentos, os casos vêm aumentando com o passar dos anos (MOTTA, 2012). Por isso, este estudo se faz tão necessário.

O surgimento dos computadores e programas científicos a partir da década de 1970 e sua implementação no estudo de novos fármacos auxilia no processo de descoberta e desenvolvimento de novos medicamentos. Essa união multidisciplinar de áreas do conhecimento é chamada de Química Medicinal, e pode ser usada para amenizar os problemas relacionados a *C. albicans*,

aumentando a qualidade de vida de inúmeros pacientes.

No desenvolvimento de fármacos, a molécula com atividade biológica promissora que será aprimorada neste estudo, recebe a denominação de “*lead compound*” e essa molécula pode ter origem natural (de uma fonte vegetal ou animal), ou ter origem a partir de uma síntese química. O trabalho realizado sobre essas moléculas tem como objetivo aumentar suas atividades biológicas por meio de alterações químicas em sua estrutura para, por exemplo, diminuir toxicidade da molécula e aumentar a sua estabilidade (SANTOS *et al*, 2018).

Uma das metodologias utilizadas na Química Medicinal é o estudo QSAR - Quantitative Structure-Activity Relationship - que analisa quantitativamente as relações entre a estrutura química e a atividade biológica. Dessa forma, é possível selecionar melhor os compostos mais promissores para a síntese orgânica (ARROIO *et al*, 2010).

Para o melhor desenvolvimento do fármaco, Christopher A. Lipinski e seus colaboradores, em 1997, estudaram mais de 2000 drogas farmacêuticas, nas quais foram observadas algumas características físico-químicas em comum e necessárias para a estabilidade da molécula, como uma boa solubilidade em água e permeabilidade intestinal, sendo essas propriedades essenciais para um medicamento ingerido via oral. Os resultados obtidos pelo estudo sobre esses fármacos originaram a regra dos cinco de Lipinski, “*rule of five*” (RO5), que são cinco propriedades moleculares relevantes para a produção de um medicamento quanto a sua estabilidade e captação pelo organismo. São elas: Log P, Número de doadores de ligações de hidrogênio (DLH), Número de aceptores de ligações de hidrogênio (ALH), Peso molecular e Área Superficial Polar. Os valores limites para essas características são: logP menor que 5, DLH menor que 5, ALH menor que 10 e peso molecular menor que 500 Da e área superficial polar acima de 140 Å (SANTOS *et al*, 2010).

O objetivo do trabalho é quantificar e qualificar computacionalmente as propriedades moleculares de monômeros da pirimidina na função de fármaco contra o fungo *Candida albicans*, com a intenção de encontrar uma droga farmacêutica estável, viável, de fácil absorção e baixa toxicidade para o organismo humano.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Inicialmente realizou-se a modelagem molecular (MM): os derivados foram desenhados bidimensionalmente (2D) e visualizados tridimensionalmente (3D) utilizando o programa ACD/ChemSketch® Freeware versão 2018. Posteriormente, foi realizado a minimização energética para todos os compostos empregando os Métodos Quânticos Semi-empíricos PM3 (Parametric Method 3) e AM1 (Austin Model 1) com auxílio do programa Arguslab® Freeware versão 4.0. Num segundo momento, calculou-se as propriedades moleculares utilizando os programas computacionais

ChemSketch® versão 2018, ArgusLab® versão 4.0, ChemSitePro® versão 9.0 e Molecular Modeling Pro Plus® (MMPPlus) versão 6.3.3. Utilizou-se também o banco de dados Molinspiration Cheminformatics da indústria farmacêutica NOVARTIS. Por fim, na terceira etapa da pesquisa será realizada a Análise Quimiométrica (regressão linear simples, seleção de modelos lineares, regressão linear multivariada e validação cruzada) com auxílio do programa estatístico BuildQSAR 2009 Freeware® versão 2.1, com objetivo de obter um modelo multidimensional que justifique a atividade biológica experimental dos derivados de pirimidina.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O trabalho é realizado em duplicata, aumentando a confiabilidade e diminuindo a chance de erros. O desenho das moléculas em 2D (bidimensional) e em 3D (tridimensional), e algumas propriedades moleculares foram calculadas e comparadas.

Para a minimização energética das estruturas análogas de pirimidina, foi utilizado o método semiempírico PM3, visto que o método semiempírico AM1 (Austin Model 1) não apresenta a parametrização de elementos específicos presentes em algumas estruturas estudadas, como exemplo o elemento químico bromo, que apresenta maior raio atômico.

Percebeu-se que a Minimização Energética utilizando o Método Quântico semi-empírico PM3 reduziu de forma considerável a energia estérica de todos os análogos de pirimidina, obtendo estruturas moleculares mais estáveis para posterior cálculo das propriedades moleculares.

A outra etapa realizada com auxílio do banco de dados: Molinspiration Cheminformatics da indústria farmacêutica NOVARTIS, demonstram que todas as moléculas não violaram a regra dos cinco de Lipinski, sendo, portanto, estáveis no organismo humano, e adequadas para a síntese de fármacos.

4. CONCLUSÕES

Após o tratamento e comparação dos dados, conclui-se que as moléculas possuem uma boa estabilidade, não violam a regra dos cinco de Lipinski e possuem valores aceitáveis de energia estérica, até o momento atual do trabalho. As próximas etapas a serem realizadas visam abaixar ainda mais a energia dos análogos de pirimidina e selecionar propriedades moleculares relevantes que estejam correlacionadas com a atividade biológica, verificando assim, a devida utilização como possível fármaco na indústria farmacêutica.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório de Química Computacional e Quimiometria (LQCQ) do IFSULDEMINAS: *Campus* Pouso Alegre.

REFERÊNCIAS

- ARROIO, A.; HONÓRIO, K. M.; SILVA, A. B. F. da. Propriedades químico-quânticas empregadas em estudos das relações estrutura-atividade. **Química Nova**. Vol. 33, No. 3, p. 694-699, 2010.
- BOATTO, H. F.; MORAES, M. S. de; MACHADO, A. P.; GIRÃO, M. J. B. C.; FISCHMAN, O. Correlação entre os resultados laboratoriais e os sinais e sintomas clínicos das pacientes com candidíase vulvovaginal e relevância dos parceiros sexuais na manutenção da infecção em São Paulo, Brasil. **Rev. Bras. Ginecologia e Obstetrícia**. Vol. 29(2), p. 80-85, 2007.
- CARDOSO, T. S. **Papel do ATP na infecção de Macrófagos por *Candida albicans***. 2013. 54 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Universidade de Coimbra, Coimbra, 2013.
- MOTTA, L. F. **Planejamento Racional no Desenvolvimento de Novos Derivados de Chalcona como agentes anti-*Candida albicans***. 2012, 372 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2012.
- NARWAL, S.; KUMAR, S.; VERMA, P. K. Design, synthesis and antimicrobial evaluation of pyrimidin-2-ol/thiol/amine analogues. **Chemistry Central Journal**. 2017.
- SANTOS, V. L. dos A.; GONSALVES, A. de A.; ARAÚJO, C. R. M. Abordagem Didática para o Desenvolvimento de Moléculas Bioativas: Regra Dos Cinco de Lipinski e Preparação de Heterociclo 1,3,4-oxadiazol em Forno de Micro-ondas Doméstico. **Química Nova**. Vol. 41, nº 1, p. 110-115, 2018.