

## EMPREGO DA DINÂMICA MOLECULAR COMO MÉTODO COMPUTACIONAL PARA ANÁLISE DA CAPACIDADE QUELENTE DE PRINCÍPIOS ATIVOS ISOLADOS DO AÇAFRÃO PELO METAL PESADO Pb PRESENTE EM AFLUENTES

**Maiara Ferreira de Oliveira**

(Centro Universitário Fametro - Unifametro)

[mayoliver1394@gmail.com](mailto:mayoliver1394@gmail.com)

**Edangelo Moura Siqueira de Macedo**

(Centro Universitário Fametro - Unifametro)

[edangelomacedo@gmail.com](mailto:edangelomacedo@gmail.com)

**Leticia Pinheiro Teixeira**

(Centro Universitário Fametro - Unifametro)

[leticia-pinheiro-teixeira@hotmail.com](mailto:leticia-pinheiro-teixeira@hotmail.com)

**Lucas Barbosa Teixeira**

(Centro Universitário Fametro - Unifametro)

[lucasg2208@gmail.com](mailto:lucasg2208@gmail.com)

**Naiara Ferreira de Oliveira**

(Centro Universitário Fametro - Unifametro)

[naiaranay.nf@gmail.com](mailto:naiaranay.nf@gmail.com)

**Moisés Maia Neto**

(Centro Universitário Fametro - Unifametro)

[moises.neto@professor.fametro.com.br](mailto:moises.neto@professor.fametro.com.br)

**Área Temática:** Análise e Cálculo Estrutural

**Evento:** VII Encontro de Monitoria e Iniciação Científica

### RESUMO

A contaminação de afluentes no Brasil por metais pesados como o chumbo (Pb), tem se intensificado. Pode-se citar como exemplo, os desastres ocorridos em Mariana e Brumadinho. O uso de agentes quelantes naturais vem se destacando como uma ótima escolha na quelação dos metais. O presente estudo teve como objetivo a avaliação da capacidade quelante dos metabólitos isolados do açafrão utilizando cálculos de Dinâmica Molecular como um método computacional preditivo para prever a energia potencial mínima ( $E_{\min}$ ) de cada composto, e assim de maior estabilidade. Foi utilizado os campos de força UFF (Universal Force Field) e MMFF94 (Merck Molecular Force Field 94) e o algoritmo de otimização iterativa de primeira ordem Steepest Descent. As simulações totalizaram 18 cálculos de dinâmica molecular para as formas tautoméricas dos metabólitos, através do

software Avogadro em sua versão 1.2.0. A estratégia de busca utilizou a base de dados PubMed, Scielo, e Google Acadêmico aplicando as palavras-chave: “Açafrão”, “Afluentes”, “Curcumina”, “Metal” e “Quelação”. Os resultados sinalizam que a bisdemetoxicurcumina na conformação em V apresenta o complexo mais estável com o Pb, com  $E_{\min}$  de 210,867 KJ/mol, seguida pela demetoxicurcumina com  $E_{\min}$  de 233,36 KJ/mol e pela curcumina com  $E_{\min}$  de 266,06KJ/mol. Conclui-se que mais simulações devem ser realizadas com outros campos de força e outros metais pesados a fim de confirmar os dados iniciais e futuramente orientar investigações experimentais quanto a potencial aplicação dos metabólitos de *C. longa* e análogos destes como agentes quelantes de metais pesados.

**Palavras-chave:** Açafrão. Afluentes. Curcumina. Metal. Quelação.

## INTRODUÇÃO

Nas últimas 5 décadas, os riscos de desastres ambientais no Brasil e no mundo tem se elevado, resultando em demasiados e extensos impactos ecossistêmicos (FREITAS; SILVA; MENEZES., 2016). Tendo destaque a contaminação de afluentes por metais pesados, como o chumbo (Pb) (DIAS, et al., 2018). Pode-se citar como exemplo, os desastres ocorridos em Mariana e Brumadinho, respectivamente. A elevada concentração dos níveis destes exerce consequências prejudiciais como alteração no meio ambiente, afetando o equilíbrio ecológico e a saúde humana (CARVALHO, et al., 2017).

Uma das mais antigas formas de tratamento, profilaxia e cura para a intervenção e erradicação de enfermidades, consiste no uso de compostos naturais extraídos de plantas medicinais (MORETES & GERON., 2019). Essa prática vem sendo disseminada há várias gerações e tem permanecido até os dias atuais, o que antecede os primórdios da atenção à saúde difundidos até hoje. Os compostos naturais, são empregados em um amplo espectro diversificado no que tange ao uso de fitoterápicos, culinária e no desenvolvimento de novos fármacos, entre outras aplicações (BRUNING; MOSEGUI; VIANNA., 2012).

SUETH (2015), afirma que a medicina contemporânea, tem investido fortemente para a execução de estudos sobre a aplicação farmacológica de ativos de origem vegetal. A fim de um maior esclarecimento sobre mecanismos de ação dos mesmos, evidenciando os produtos naturais na área de desenvolvimento de fármacos.

QAYOOM (2017) e colaboradores, alegam que é bastante moderno o uso de certas plantas ou suas partes, como quelantes naturais para desintoxicação de organismos vivos. Nos EUA, Índia, Paquistão, China, e França, cientistas exploraram as propriedades de alimentos e plantas para avaliação de poder desintoxicante e o açafrão devido à presença de curcuminóides, proteínas e carboidratos, forneceu uma variedade de locais de ligação de íons metálicos e apresentou uma excelente atuação como um quelato natural.

Além da atividade quelante, os curcuminóides demonstram excelente potencial terapêutico na cura de doenças metabólicas, do câncer e patologias relacionadas ao sistema imunológico. E isso se deve a um grande número de alvos biológicos e a baixa taxa de efeitos colaterais. A curcumina se destaca pela sua atividade terapêutica no aprimoramento da cicatrização de feridas, mas também no tratamento de inflamação, fibrose cística, doença de Alzheimer e câncer (AMALRAJ; PIUS; GOPI., 2016).

A *Curcuma longa L.* é uma planta de natureza hidrofóbica com origem Indiana encontrada no Sudeste Asiático e Indonésia, pertencente à família *Zingiberaceae* mas conhecida popularmente como açafrão da terra. A parte utilizada da planta é o rizoma (raiz), onde se concentra os curcuminóides, compostos ativos de maior relevância terapêutica. Dentre eles se destaca a curcumina, uma substância corante rubra tido como agente mais ativo da planta, a demetóxicurcumina e a bisdemetóxicurcumina (SUETH, et al., 2015).

A molécula de curcumina é um diferuloilmetano [1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona] (SCHOLZE, 2014) e sua estrutura é constituída por dois anéis metoxifenóis ligados equivalentemente pela ligação da fração  $\beta$ -dicetona. Essa fração permite a curcumina exibir um tautomerismo ceto-enólico, o que ocasiona em duas formas de diferentes ações, a cetônica e a enólica.

Na forma cetônica, a porção  $\beta$ -dicetona da curcumina atua como um potente doador de átomos de hidrogênio. Já na forma enol, atua como um doador de elétrons, o que torna a molécula de curcumina um excelente quelante de metais carregados positivamente (GRYNKIEWICZ & ŚLIFIRSKI, 2012).

O presente estudo teve como objetivo a avaliação da capacidade quelante

dos princípios ativos isolados do açafião frente ao metal pesado Pb encontrado nos rejeitos de afluentes, utilizando cálculos de Dinâmica Molecular como um método computacional preditivo.

## METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica de natureza descritiva e caráter quantitativo. Realizado no Centro Universitário Fametro (UNIFAMETRO), nos meses de maio a setembro deste ano. A estratégia de busca utilizou a base de dados PubMed, Scielo, e Google Acadêmico aplicando as palavras-chave: “Açafião”, “Afluentes”, “Curcumina”, “Metal” e “Quelação”. Os critérios de inclusão para esta revisão foram: (1) estudos publicados na língua inglesa e portuguesa, (2) estudos publicados nos últimos 10 anos. Os seguintes tipos de estudos foram excluídos: (1) estudos in vitro (2) artigos não pertinentes ao tema. (Tabela 1)

**Tabela 1:** Critérios de elegibilidade na seleção dos artigos para a revisão.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
Artigos publicados nos últimos 10 anos	Artigos de estudos in vitro
Artigos nas línguas inglesa e portuguesa	Artigos não pertinentes ao tema

Com o objetivo inicial de determinar a conformação que apresenta a energia potencial mínima ( $E_{\min}$ ), e assim de maior estabilidade, foram realizados cálculos de dinâmica molecular utilizando os campos de força UFF (Universal Force Field) e MMFF94 (Merck Molecular Force Field 94) e o algoritmo de otimização iterativa de primeira ordem Steepest Descent.

Foram então realizadas simulações computacionais com 3 metabólitos de *Curcuma longa* em duas conformações de partida (plana e curvada), e nos dois campos de força (UFF e MMFF94), totalizando 12 cálculos de dinâmica realizados apenas para as formas tautoméricas cetônicas dos metabólitos e outros 6 cálculos para as formas tautoméricas enólicas, visto que nesta o grupo hidroxila forma uma ponte de hidrogênio intramolecular e a ressonância ocorre em toda a extensão da cadeia não permitindo a conformação em V. Os cálculos foram realizados através do software Avogadro em sua versão 1.2.0.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quatrocentos e trinta e cinco artigos foram identificados. A triagem inicial dos artigos foi feita através da leitura dos títulos e resumos para a exclusão de artigos não relevantes. A triagem secundária foi realizada por meio da leitura na íntegra dos textos, selecionando um total de 12 artigos.

Os resultados para a tautomeria cetônica mostram que as conformações dos metabólitos curvadas (em V) apresentam-se com menor energia, e assim com maior estabilidade, quando determinadas no campo de força MMFF94. Mesmo as conformações inicialmente planas se alteraram espontaneamente para a conformação em V apresentando um ângulo no carbono metilênico entre as ligações dicetônicas de  $111,9^\circ$  e ângulo diedro de  $93,4^\circ$  na bisdemetoxicurcumina (HANWELL, et al., 2012).

A bisdemetoxicurcumina mostrou-se a mais estável, com  $E_{\min}$  de 72,3935 KJ/mol, seguida pela demetoxicurcumina com  $E_{\min}$  de 150,532 KJ/mol e pela curcumina com  $E_{\min}$  de 202,539 KJ/mol. Este resultado parece indicar que a presença dos grupos metóxi reduz a estabilidade da estrutura, provavelmente por limitar sua capacidade de curvatura para a forma em V, mais estável, seja pelo incremento na ressonância, seja por impedimento estérico (HANWELL et al., 2012).

Os resultados para a forma enólica confirmam a bisdemetoxicurcumina como o metabólito mais estável, com  $E_{\min}$  de 46,2889KJ/mol, valor esse que chega a ser de 3 a quase 5 vezes mais baixo que para os demais metabólitos (HANWELL et al., 2012).

Estudos de afluentes contaminados por rejeitos de mineração, como no da barragem do Fundão, afluente do rio Doce em Mariana, apresentou níveis superiores ao limite da legislação de 165 vezes o valor máximo permitido (VMP) de Chumbo (Pb) 2,9 e 2,7 vezes maior que o VMP estabelecido para Classe III de qualidade das águas (FREITAS et al., 2016; CARVALHO et al., 2017).

Visando avaliar a capacidade quelante dos metabólitos de *Curcuma longa* sobre o metal Pb, estes foram submetidos a cálculos de dinâmica molecular em campo de força UFF (MMFF94 não é capaz de realizar cálculos para o chumbo) e algoritmo steepest descent (HANWELL et al., 2012).

Os resultados obtidos sinalizam que a bisdemetoxicurcumina na conformação em V apresenta o complexo mais estável com o metal pesado Pb, com  $E_{\min}$  de 210,867 KJ/mol, seguida pela demetoxicurcumina com  $E_{\min}$  de 233,36 KJ/mol e pela curcumina com  $E_{\min}$  de 266,06KJ/mol (HANWELL et al., 2012).

Estes dados estão condizentes com a literatura, pois em estudo realizado por GRYNKIEWICZ (2012), mostra-se que a capacidade quelante é maior devido o tautomerismo ceto-enólico presente em sua estrutura. Onde a porção  $\beta$ -dicetona por sua vez, permite a molécula de bisdemetoxicurcumina atuar como um típico aceptor de Michael, o que lhe compete como um potente doador de átomos de hidrogênio e um excelente quelante de metais carregados positivamente. SUETH (2015), destaca que a presença dos átomos de oxigênio em distância adequada configura a molécula como um ótimo potencial ligante bidentado para metais. Logo, a bisdemetoxicurcumina é o metabólito com maior atividade quelante.

O chumbo é um dos metais pesado de maior relevância encontrado nos rejeitos de Mariana e Brumadinho (FREITAS; SILVA; MENEZES., 2016), o qual apresentou efetivo grau de afinidade com a bisdemetoxicurcumina na simulação descrita.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desse modo, vê-se que é plausível o uso de cálculos de dinâmica molecular como método computacional preditivo da ação quelante dos metabólitos do açafrão. Logo, o uso deste e seus ativos como sequestrantes iônicos é de relevância significativa para o que concerne na quelação de metais pesados presentes nos rejeitos em afluentes. A bisdemetóxicurcumina revelou-se como uma ótima alternativa, uma vez que apresentou alta afinidade e baixa energia livre pelo metal pesado chumbo.

Mais simulações devem ser realizadas com outros campos de força e outros metais pesados a fim de confirmar os dados iniciais e futuramente orientar investigações experimentais quanto a potencial aplicação dos metabólitos de *C. longa* e análogos destes como agentes quelantes de metais pesados.

## REFERÊNCIAS

AMALRAJ, A; PIUS,A; GOPI, S. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives – **A review. Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 07, n. 205, p. 01-29, 2016.

BRUNING, M. C. R; MOSEGUI, C. G. B; VIANNA, C. M. M. The use of phytotherapy and medicinal plants in primary healthcare units in the cities of Cascavel and Foz do Iguaçu – Paraná: the viewpoint of health professionals. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 10, p. 2675-2685, 2012.

CARVALHO, M, S; MOREIRA, R. M; RIBEIRO, K. D; ALMEIDA, A. M. Concentração de metais no rio Doce em Mariana, Minas Gerais, Brasil. **Acta Brasiliensis**, v. 1, n. 3, p. 37-41, 2017.

DIAS, C. A. et al. Impactos do rompimento da barragem de Mariana na qualidade da água do rio Doce. **Revista Espinhaço**, v. 7, n.1, p. 21-35, 2018.

FREITAS, C, M.; SILVA, M. A.; MENEZES, F. C. O desastre na barragem de mineração da Samarco -fratura exposta dos limites do Brasil na redução de risco de desastres. **Ciência e Cultura**, v.68, n. 3, São Paulo, 2016.

GRYNKIEWICZ, G.; ŚLIFIRSKI, P. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal

status. **Acta Biochim Pol**, v. 59, n. 2, p. 201-12, 2012.

HANWELL, M. D; CURTIS, D. E; LONIE, D. C. Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of Cheminformatics**, v. 4, n. 17, p. 02-17, 2012.

MORETES, M. D; GERON, G. M. L.V. OS BENEFÍCIOS MEDICINAIS DA Curcuma longa L. (AÇAFRÃO DA TERRA). **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA**, v. 10, n. 1, p. 106-114, 2019.

QAYOOM, A; KAZMI, S. A; ALI, S. N. Turmeric Powder as a Natural Heavy Metal Chelating Agent: Surface Characterization. **Pakistan Journal of Scientific and Industrial**, v. 60, n. 1, p. 1-8, 2017.

SUETH, V. S; SILVA, G. P. M; RICARDO, D. D; LIMA, M. E. F. CURCUMINA, O PÓ DOURADO DO AÇAFRÃO-DA-TERRA: INTROSPECÇÕES SOBRE QUÍMICA E

ATIVIDADES BIOLÓGICAS. **Quim. Nova**, v. 38, n. 4, p. 538-552, 2015.

SUBASH, C. G. et al. Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies. **National Institutes Of Health**, v. 28, n. 12, p. 1937-1955, 2011.

SCHOLZE, F, V. Biodisponibilidade da curcumina. **Revista Brasileira de Nutrição**, v. 14, n. 60, p. 20-24, 2014.