



UFPB

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE BACHARELADO EM QUÍMICA**

SABRINA PÂMELA MATOS DA SILVA DUZINO

**AVALIAÇÃO *IN SILICO* DO POTENCIAL ANTIBACTERIANO DE FLAVONOIDES
DAS FOLHAS DO ARAÇÁ (*PSIDIUM GUINEENSE* SW)**

**AREIA
2023**

SABRINA PÂMELA MATOS DA SILVA DUZINO

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DO POTENCIAL ANTIBACTERIANO DE FLAVONOIDES
DAS FOLHAS DO ARAÇÁ (*PSIDIUM GUINEENSE* SW)

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Bacharelado
em Química da Universidade Federal da
Paraíba como requisito parcial para
obtenção do título de Bacharel em
Química.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Yanna Carolina
Ferreira Teles

Co-orientador: Bel. Paulo Gomes Pereira
Júnior

AREIA

2023

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

D988a Duzino, Sabrina Pâmela Matos da Silva.
Avaliação in silico do potencial antibacteriano de flavonoides das folhas do araçá (*Psidium Guineense* SW) / Sabrina Pâmela Matos da Silva Duzino. -
Areia:UFPB/CCA, 2023.
38 f. : il.

Orientação: Yanna Carolina Ferreira Teles.
Coorientação: Paulo Gomes Pereira Júnior.
TCC (Graduação) - UFPB/CCA.

1. Química. 2. Flavonoide. 3. Docking molecular. 4. *Psidium guineense*. 5. *Klebsiella pneumoniae*. I. Teles, Yanna Carolina Ferreira. II. Pereira Júnior, Paulo Gomes. III. Título.

UFPB/CCA-AREIA

CDU 54(02)

SABRINA PÂMELA MATOS DA SILVA DUZINO

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DO POTENCIAL ANTIBACTERIANO DE FLAVONOIDES
DAS FOLHAS DO ARAÇÁ (*PSIDIUM GUINEENSE* SW)

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Bacharelado
em Química da Universidade Federal da
Paraíba como requisito parcial para
obtenção do título de Bacharel em
Química.

Aprovado em 11/04/2023

BANCA EXAMINADORA



Prof^a. Dr^a. Yanna Carolina Ferreira Teles (Orientadora)
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Bel. Paulo Gomes Pereira Júnior (Co-orientador)
Mestrando do Programa de Pós-graduação em Química - UEPB

Documento assinado digitalmente



ELIZABETH ALMEIDA LAFAYETTE
Data: 20/06/2023 08:28:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof^a. Dr^a. Elizabeth Almeida Lafayette (Examinadora)
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)



Me. Camila Macaúbas da Silva (Examinadora)

Doutoranda em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos -
Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE

A Sabrina incrédula do passado, que com certeza estaria surpresa, feliz e orgulhosa por ter resistido e chegado até aqui. Com todo meu amor, dedico.

AGRADECIMENTOS

Dou início a esses agradecimentos de maneira diferente. Primeiramente, mas não de forma arrogante ou pretenciosa, gostaria de agradecer a mim mesma por ter suportado chegar até aqui. Por ter sustentado fortemente todas as dores, choros, questionamentos e dúvidas se a vida acadêmica era para mim. Por ter me erguido e reerguido todas as vezes que foram necessárias nessa trajetória da graduação. Me acolho, e digo com todo amor do mundo: Muito obrigada! Você conseguiu.

Agradeço infinitamente a **Deus**, por ter sido meu sustento e acalento quando eu desacreditava de tudo e todos, até de mim própria. Sem a fé de dias melhores e sem a proteção divina eu não chegaria tão longe. “Venham a mim todos que estão cansados e sobrecarregados, e eu os darei descanso” (Mateus 11:28). E assim eu fiz.

Agradeço imensamente aos meus pais **Abenuval Júlio** e **Maria de Lourdes**, por terem sido minha base e terem me acompanhado todos os dias, dando todo suporte que eu precisava durante a graduação. Me deram forças e me impulsionaram a lutar pelo que eu almejo. Toda minha formação e valores como pessoa foram-me ensinados por eles. Me foi instruída com excelência a importância do anseio por estudar e pela sabedoria, sem jamais perder a humildade, e eu só tenho a agradecer. Obrigada por tudo! Amo vocês desde sempre, e para sempre!

Agradeço de todo meu coração ao meu titio **Carlos André**, que também foi de importância incalculável na minha formação, só tenho a agradecer por toda força e carinho recebido, espero um dia te proporcionar tantos momentos e memórias felizes como as que você me proporcionou durante toda minha vida. Te amo, titio!

Agradeço aos meus segundos pais **Andréia Matos** e **Antônio Belarmino**, e ao meu irmão **Antônio Júlio**. Obrigada por todo carinho, força e conselhos dados durante minha vida e graduação, sou grata por tudo, amo vocês!

Agradeço de maneira imensurável ao meu noivo **Jhonanta Silva**, que literalmente viveu essa fase inteira da graduação ao meu lado, sempre me abraçou e me cuidou em todo choro e toda dor com todo amor e paciência possível. Tornou-se minha família fora de casa e a pessoa que mais segurou minha mão nesse percurso, todos os dias. Eu não teria concluído essa graduação sem você, e sou sortuda por ter a pessoa mais amável do mundo para ser meu futuro marido. Não acredito nessa história de “amor da minha vida”, mas eu tenho certeza que com você eu quero viver, por toda minha vida! Te amo irrevogavelmente Jhonanta, obrigada por tudo!

Agradeço de coração aos professores **Péricles de Farias Borges**, **Yanna Carolina Ferreira Teles** e **Sidney Ramos de Santana** por todo conhecimento passado e acolhimento na graduação, vocês foram imprescindíveis em relação a minha formação. Muito obrigada por tudo!

Ao professor **José de Nazaré Dantas Soares**, um agradecimento especial por toda força e conselhos diante do meu TCC. Obrigada por tudo, e por toda paciência!

Aos meus poucos amigos que se fizeram presentes durante esse trajeto, também agradeço com todo amor. Em especial **Pablo Marcelino**, **Victor Carvalho**, **Luana Ferreira**, **Sandro Roberto**, **Ronaldo Araújo**, **Joabson Medeiros**, **Brenno Santiago**, **Paulo Gomes**, **Jean Félix**, **Thaís Marques** e **Jaciele Paulino**. Obrigada por tornarem meus dias mais leves e felizes.

Aos meus tios, **José Júlio da Silva** (*in Memoriam*), **Margarida das Dores da Silva Clemente** e **Alcides Júlio da Silva**. Lembro de vocês sempre com muito carinho, obrigada por torcerem por mim e me incentivarem.

E a todos que, a sua maneira, colaboraram para que eu chegasse até aqui. Só tenho a agradecer! Obrigada.

“Estas alegrias violentas têm fins violentos, falecendo no triunfo como fogo e pólvora... Que num beijo se consomem. “

(William Shakespeare)

RESUMO

Os produtos naturais são constituintes da vida dos seres humanos ao longo do seu desenvolvimento histórico, sendo presentes em diversos setores do cotidiano como meio de alimentação, remédios, entre outros. A espécie *Psidium guineense* Sw, é conhecida como araçá, araçazeiro, araçá-comum e araçá-mirim, em estudos anteriores demonstrou atividade antimicrobiana diante da *Klebsiella pneumoniae*. O objetivo deste trabalho foi avaliar interações de metabólitos secundários biosintetizados pela *P. guineense* em enzimas que conferem atividade antimicrobiana frente à espécie *Klebsiella pneumoniae*. Realizou-se uma metodologia computacional direcionada a afinidade de ligação dos flavonoides de *Psidium guineense* Sw no sítio ativo da proteína ligadora de penicilina (PBP1b) 5HLA. O procedimento de cálculo de docking realizado após as otimizações no receptor e nos ligantes foi realizado através da utilização do programa Autodock Vina acoplado ao software PyRx. As dimensões do gridbox foram na ordem de x: 39.6372 Å, y: 25.0000 Å e z: 24.8371 Å, nas coordenadas x: 4.2680 y: 17.9934 e z: -21.0331. Todas as três moléculas de flavonoides, quercetina, kaempferol e rutina, apresentaram energia de ligação negativas, expressando afinidade de ligação com a macromolécula, sendo determinada através das interações que envolvem os ligantes testados com a macromolécula avaliada. Sabendo que a inibição da enzima PBP1b pode acarretar a degradação da parede celular bacteriana, pode-se justificar a utilização da *Psidium guineense* com finalidade antibacteriana. Os resultados abordam um campo teórico por meios dos cálculos *in silico*, sugerem e embasam estudo referente a essa espécie com finalidade antibacteriana agindo na parede celular da bactéria.

Palavras-chave flavonoide; docking molecular; produtos naturais; *Psidium guineense*; *Klebsiella pneumoniae*.

ABSTRACT

Natural products are constituents of human life throughout their historical development, being present in various sectors of daily life as a means of food, medicine, among others. The species *Psidium guineense* Sw, is known as araçá, araçá, common araçá and araçá-mirim, in previous studies it demonstrated antimicrobial activity against *Klebsiella pneumoniae*. The objective of this work was to evaluate interactions of secondary metabolites biosynthesized by *P. guineense* in enzymes that confer antimicrobial activity against the *Klebsiella pneumoniae* species. A computational methodology was carried out aimed at the binding affinity of flavonoids from *Psidium guineense* Sw in the active site of penicillin binding protein (PBP1b) 5HLA. The docking calculation procedure performed after the optimizations in the receptor and in the ligands was performed using the Autodock Vina program coupled to the PyRx software. The dimensions of the gridbox were in the order of x: 39.6372 Å, y: 25.0000 Å and z: 24.8371 Å, in coordinates x: 4.2680 y: 17.9934 and z: -21.0331. All three flavonoid molecules, quercetin, kaempferol and rutin, showed negative binding energy, expressing binding affinity with the macromolecule, being determined through interactions involving the tested ligands with the evaluated macromolecule. Knowing that the inhibition of the PBP1b enzyme can lead to the degradation of the bacterial cell wall, the use of *Psidium guineense* for antibacterial purposes can be justified. The results address a theoretical field by means of in silico calculations, suggest and support a study regarding this species with an antibacterial purpose acting on the bacterial cell wall.

Keywords: flavonoid; molecular docking; natural products; *Psidium guineense*; *Klebsiella pneumoniae*.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 JUSTIFICATIVA	14
4 REFERENCIAL TEÓRICO	15
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA FAMÍLIA MYRTACEAE	15
4.2 CARACTERIZAÇÃO DA ESPÉCIE P. GUINEENSE SW	16
4.3 CARACTERIZAÇÃO DA KLEBSIELLA PNEUMONIAE	20
4.4 DOCKING MOLECULAR	21
5 METODOLOGIA	24
5.1 TRATAMENTO DO RECEPTOR	24
5.2 TRATAMENTO DOS LIGANTES	25
5.3 DOCKING MOLECULAR	25
5.4 ANÁLISE DOS RESULTADOS	25
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
6.1 INTERAÇÕES ENTRE A MACROMOLÉCULA E OS FLAVONOIDES	27
6.1.1 <i>Avaliação das interações entre o kaempferol e a macromolécula 5HLA</i>	27
6.1.2 <i>Avaliação das interações entre a rutina e a macromolécula 5HLA</i>	28
6.1.3 <i>Avaliação das interações entre a quercetina e a macromolécula 5HLA</i>	30
7 CONCLUSÃO	32
REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

Os produtos naturais fazem parte da vida dos seres humanos ao longo do seu desenvolvimento histórico, sendo presentes em diversos setores do cotidiano como meio de alimentação, moradia, remédios, entre outros. Neste sentido, os produtos naturais são formados, fundamentalmente, por substâncias advindas de seres vivos, sejam eles vegetais ou animais (ROCHA et al.,2021).

Os produtos naturais estão presentes na vida de diversas culturas existentes por gerações milenares, seja como fonte de alimentação ou de matéria-prima para vestimentas, moradia ou utilidades domésticas, na fabricação de meios de transporte, na utilização para diversas formas de artes culturais ou religiosas, e ainda como meio restaurador da saúde. Eles representam uma das alternativas entre as diversas fontes de insumos necessários à existência da sociedade, tendo como principal vantagem o fato de serem uma fonte renovável (SILVA et al., 2018).

Do ponto de vista histórico, os produtos naturais têm importância no desenvolvimento social e científico, uma vez que representam delineamentos técnicos de pesquisa, tal qual foi fundamental para se elaborar uma série de substâncias que se direcionam para a área da saúde. A convivência e o aprendizado com os mais distintos grupos étnicos proporcionaram valiosos subsídios para o desenvolvimento da pesquisa em produtos naturais, do conhecimento da relação íntima entre a estrutura química de certos compostos e suas propriedades biológicas (LIMA et al., 2022).

As plantas possuem adaptação a condições de estresses bióticos e abióticos, como, por exemplo, microrganismos, temperatura, irradiação e deficiência hídrica. Deste modo, para estabelecer sua proteção frente a esses estresses, as plantas dispõem de um complexo mecanismo de defesa (MEDINA et al., 2011).

Os produtos naturais consistem na composição que se originam majoritariamente de ingredientes de origem natural, obtidos a partir de plantas, animais, minerais ou microrganismos (LIMA et al.,2022). Os metabólitos primários são compostos imprescindíveis ao desenvolvimento do vegetal, como as proteínas e a clorofila. Os metabólitos secundários podem ou não estar presentes ou nos vegetais dependendo das variáveis ecológicas (LOMBARDI; MOORI; SATIKO SATO, 2022).

O produto natural não se restringe a uma planta ou alimento que continua da mesma forma que foi extraído da natureza. Além disso, eles têm função relevante na

medicina, nas práticas alternativas de ayurveda, yoga, aromaterapia, shiatsu, homeopatia e acupuntura. Todas elas centram-se no princípio de utilização técnicas de cura, atreladas aos benefícios que plantas e elementos da natureza podem produzir (LOMBARDI; MOORI; SATIKO SATO, 2022).

Dentro da realidade brasileira, no tocante a temática das plantas medicinais mais utilizadas no Brasil e que já tem uma aprovação pela ciência, demonstra-se o quanto os produtos naturais advindo de tais plantas tem incidência positiva em diversas áreas da saúde. Alguns estudos científicos têm comprovado a eficiência terapêutica de inúmeras espécies (LIMA et al., 2022).

O Brasil apresenta uma enorme vegetação dentro do seu espaço geográfico distribuída nas cinco regiões, o que lhe dá o título de detentor da maior floresta equatorial e tropical úmida do mundo, a qual tem uma grande capacidade para produção dos produtos naturais. Por outro lado, a Química de Produtos Naturais (QPN) é, dentro da Química brasileira, a área de maior período histórico e a que, na atualidade, contém o maior número de pesquisadores. Encontra-se nesse aspecto os motivos pelos quais tem surgido uma expressiva parcela de pesquisadores dedicados a essa área, passando a ter maior notoriedade científica por conta de sistematicamente terem sido realizadas intensas discussões sobre o contexto em Produtos Naturais (SILVA et al., 2018).

Eles são importantes para a obtenção e o desenvolvimento de fármacos, seus estudos desde o século passado foram de extrema relevância para a obtenção de um grande avanço na pesquisa de diversas plantas que eram utilizadas na medicina popular, tendo sido possível isolar e identificar vários compostos bioativos.

Apesar da ocorrência desses estudos desde o século passado, ainda existem diversos recursos que podem ser explorados na pesquisa atual dos produtos naturais. Há uma enorme variedade de organismos que ainda não foram adentrados em um processo racional de desenvolvimento de novos fármacos, necessitando de urgência de pesquisas e estudos nesse setor (SILVA et al., 2018).

A família Myrtaceae é considerada mundialmente uma das maiores famílias botânicas e, de acordo com Proença et al. (2018), ela agrupa mais de 3.600 espécies em cerca de 140 gêneros, distribuídos em todo o mundo. Na flora brasileira, representa umas das maiores famílias, a qual engloba 23 gêneros e aproximadamente 1000 espécies (SCHIMIDT, 2018).

Reconhecida pela população como araçá, araçazeiro, araçá-comum e araçá – mirim, este tem o nome científico *Psidium guineense* Sw. O araçazeiro é de ampla disseminação no país, na região da Zona da Mata nordestina, e floresce com picos coincidentes com a época de menor índice de pluviosidade. A frutificação normalmente ocorre no período de janeiro a julho, com pico nos meses de março a abril (FRANZON et al., 2009).

Conforme relatado por Francisco e Mendonça (2014), araçá apresenta composição fenólica, com alto potencial antioxidante, sendo estes responsáveis na estabilização dos radicais livres gerados pelo organismo. Os flavonoides em sua atividade são capazes de formar complexos com proteínas extracelulares bacterianas. Eles são uma classe de compostos naturais de relevante interesse científico, sendo substâncias naturais com estrutura fenólica variável.

Dentre os flavonoides relatados na literatura, a quercetina e o *kaempferol* estão presentes nos estudos mais recentes e são bem conhecidos por suas atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e antivirais (MACAÚBAS-SILVA et al., 2019).

Há possibilidade flavonoides do araçá possuem ação antibacteriana, inibindo a ação da bactéria *Klebsiella pneumoniae*, visto que são responsáveis pela ação antibacteriana do extrato da espécie (MACAÚBAS-SILVA et al., 2019).

Diante disto, o presente trabalho avaliará a possível interação de flavonoides de *Psidium guineense* na proteína ligadora de penicilina (PBP1b), responsável pela manutenção da parede celular bacteriana.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar possíveis interações de flavonoides da *P. guineense* em enzimas que desenvolvem atividade antibacteriana frente à espécie *Klebsiella pneumoniae*.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Desenvolver pesquisas bibliográficas sobre os flavonoides do araçá com ênfase em suas propriedades medicinais;
- Avaliar as interações das estruturas dos flavonoides do araçá mediante o uso do docking molecular;
- Estudar a enzima e seu sítio ativo, direcionados à interação dos seus ligantes.
- Descrever energia de ligação para as interações entre os ligantes e a enzima;
- Investigar os aminoácidos chave nas interações dos ligantes com a enzima.

3 JUSTIFICATIVA

Estudos acerca do araçá vêm sendo desenvolvidos através da iniciação científica no CCA/UFPB, buscando o entendimento de suas propriedades e características medicinais aplicadas a diversas doenças. Uma investigação realizada por Macaúbas *et al.* (2019), demonstrou a atividade antimicrobiana do extrato de *P. guineense* diante da *Klebsiella pneumoniae*, foco a ser desenvolvido e aprofundado nesta pesquisa.

O docking molecular tornou-se relevante pois presume a melhor posição e orientação de um ligante em ancoragem a outra molécula, configurando um complexo estável. Na maioria das vezes ele é empregado para proteínas como receptores e enzimas, mas pode ser usada para complexos com ácidos nucleicos ou carboidratos (SANTOS; FERREIRA; CAFFARENA, 2019).

Na atualidade, a investigação do potencial farmacológico de moléculas contempla uma etapa inicial de avaliação *in silico* da interação da molécula com seu presumível alvo biológico. O docking molecular consiste em ser um método que predize melhor orientação de uma molécula que se conecta a uma segunda molécula (alvo), no sentido de constituir um complexo que pode desenvolver uma atividade biológica (FAN; FU; ZHANG, 2019).

O emprego de métodos computacionais para reconhecer em nível molecular a interação proteína-ligante é um instrumento relevante para descoberta de novos fármacos, uma vez que viabiliza analisar moléculas capazes de se ligar a determinados sítios receptores, propiciando a redução de tempo e custo que estão intercalados no processo de desenvolvimento de novos medicamentos (SANTOS; FERREIRA; CAFFARENA, 2019).

4 REFERÊNCIAL TEÓRICO

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA FAMÍLIA MYRTACEAE

A família Myrtaceae é considerada uma das maiores famílias botânicas e, de acordo com Marques et al. (2018), ela agrupa mais de 3.600 espécies em cerca de 140 gêneros, distribuídos em todo o mundo. No Brasil, ela representa umas das maiores famílias, englobando 23 gêneros e aproximadamente 1000 espécies (TRINDADE; ROSÁRIO; SANTOS, 2018).

Adentrando todos os gêneros dessa família, englobando as frutíferas, atualmente quatro têm importância econômica: *Myrciaria* e *Psidium*. As plantas estão adaptadas a condições de estresse abiótico, uma vez que suas folhas têm acumulado os metabólitos, possuindo diversas propriedades funcionais. Sendo assim, são espécies ricas, como, por exemplo, a goiabeira – *Psidium guajava*; Jabuticabeira – *Myrciaria cauliflora*; pitangueira – *Eugenia uniflora*.

Sendo assim, a família Myrtaceae é representante de uma fonte potencial em metabólitos secundários das classes terpenoides, taninos e flavonoides, pois muitos de seus representantes possuem frutos altamente apreciados, aplicações medicinais validadas por pesquisas científicas e são grandes produtores de óleos essenciais (FARIAS et al., 2020).

A família Myrtaceae tem sido o centro de inúmeros trabalhos científicos que expuseram o grande potencial tanto biológico por novas moléculas bioativas, quanto econômico sendo de enorme valia para a sustentabilidade da agricultura familiar, por exemplo (AMORIM; SILVA; BARBEDO, 2020).

Entre os gêneros pertencentes a essa família, deve ser destacado o gênero *Syzygium*, o qual tem grande distribuição pelo planeta, com o uso das suas espécies pela população mediante o conhecimento da medicina, fazendo-se uso sobretudo para o combate e controle de diabetes mellitus e inflamação (AMORIM; SILVA; BARBEDO, 2020).

Geograficamente, partindo-se de uma perspectiva regional, a família em questão é um arbusto que está distribuído no Brasil, sobretudo na região da Zona da Mata do Nordeste, florescendo praticamente por todo o ano. Suas folhas são tradicionalmente utilizadas para tratar problemas digestivos e diarreia (AMORIM; SILVA; BARBEDO, 2020).

Historicamente, por cerca de 150 anos, a classificação da família Myrtaceae foi pautada em De Candolle, fazendo-se o devido reconhecimento das tribos Myrteae, Leptospermeae e Chamelaucieae para agrupar gêneros com frutos carnosos, cápsulas e secos (mas indeiscentes). Essas tribos levavam em conta a inclusão de alguns gêneros ainda atualmente considerados como membros de Myrtaceae (AMORIM; SILVA; BARBEDO, 2020).

4.2 CARACTERIZAÇÃO DA ESPÉCIE *P. GUINEENSE* SW.

A espécie *Psidium guineense* Sw, pertencente à família Myrtaceae, é usualmente conhecida como araçá, araçá comum, araçá azedo, araçá do campo, araçá mirim ou araçazeiro. Possui ampla disseminação no Brasil, principalmente na Zona da mata nordestina. Essa espécie floresce praticamente durante todo o ano (FRANZON et al., 2009; CALDEIRA et al., 2004).

Figura 1 – *Psidium guineense* Swartz



Fonte: Arvores, 2022

Segundo Caldeira e colaboradores (2004), o araçazeiro (Figura 1) é um arbusto grande com cerca de 1 a 4 metros de altura, sendo semelhante à goiabeira, podendo fornecer frutos comestíveis o ano todo e perder quase todas as folhas na seca. Há um recente interesse para o aproveitamento industrial das bagas devido ao sabor exótico, potencial antioxidante e boa aceitação pelos consumidores (MELO; SELEGUINI, 2013).

Suas folhas (Figura 2) são simples e opostas com característica venação broquidódroma, possuindo abundância de compostos fenólicos e óleos essenciais, sendo utilizadas na medicina popular para o tratamento de diarreia, dentre outras enfermidades (CAMPOS, 2010).

Figura 2 – Folhas e frutos da *Psidium guineense* Swartz



Fonte: Arvores do Brasil (2022)

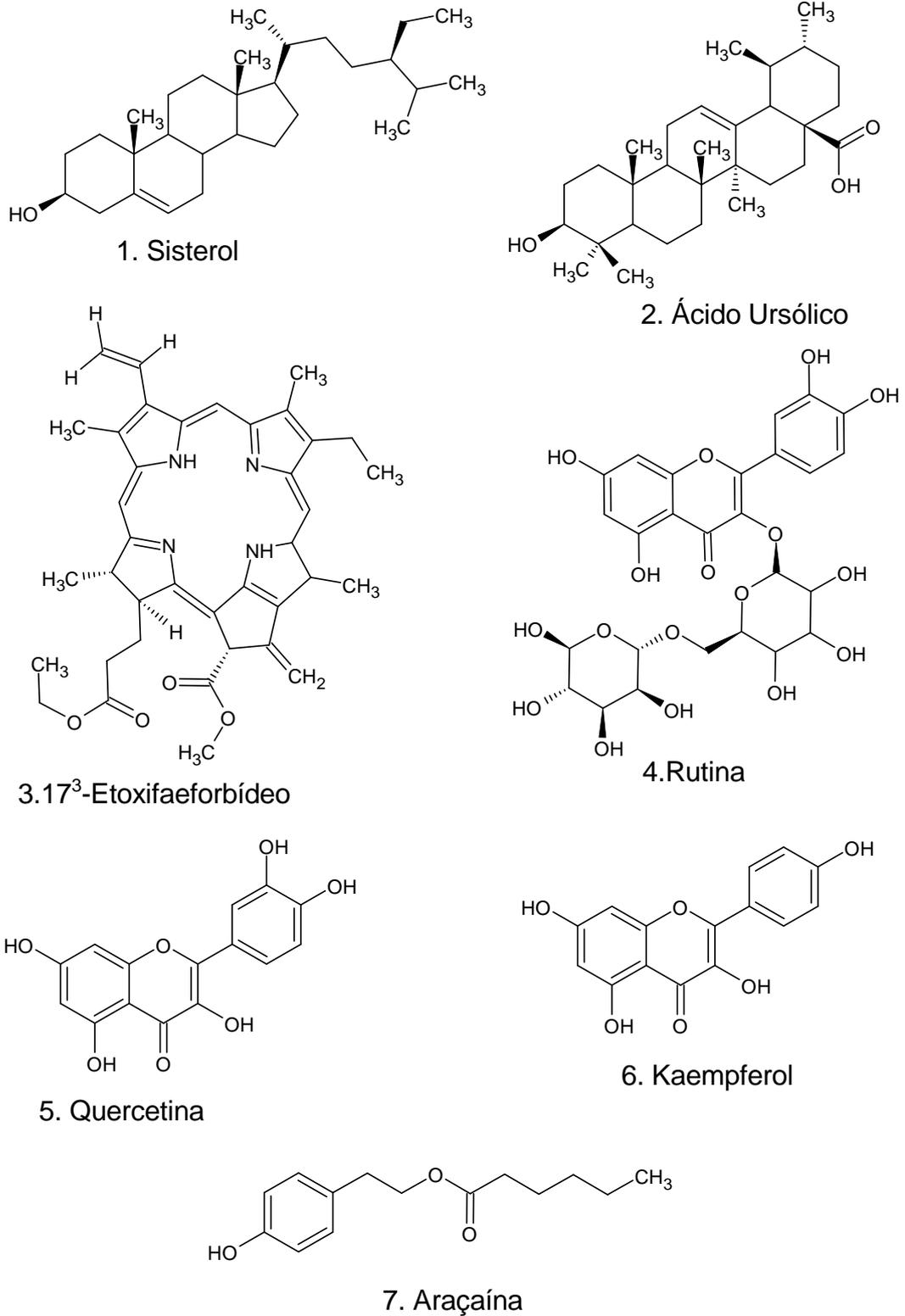
Além disso, demonstrou-se que o araçá tem atividade antibacteriana em relação a *Klebsiella pneumoniae*. Pode-se ainda destacar que o araçá fortalece a imunidade, uma vez que é rica em antioxidantes e em vitamina C, trabalhando para fortalecer a imunidade e prevenir doenças diversas, especialmente àquelas provocadas por processos inflamatórios. Além do mais, é uma fruta de ação antimicrobiana. Assim, beneficia o sistema imunológico (Macaúbas *et al*, 2019).

Por sua vez, os benefícios medicinais apresentados acima denotam a sua importância, isto, vale lembrar, ao ponto de ser utilizadas para fins científicos e ter maior e melhor aproveitamento dele.

Esses efeitos podem ser atribuídos à presença de compostos fenólicos, flavonoides, chalconas, fitoesteroides, derivados de tirosol e feoforbídeo isolados do extrato de folhas de *P. guineense* (LIMA *et al.*, 2020). Um estudo realizado por Macaúbas (2019) isolou e identificou alguns dos compostos naturais presentes no

extrato de folhas de *P. guineense* (Figura 3), dentre eles esteroides sitosterol, amplamente relatado em plantas (RAJPUT et al., 2012).

Figura 3 – Estruturas de metabólitos secundários presentes nas folhas do araçá



Fonte: Elaboração própria (2023)

O kaempferol e a quercetina são flavonoides presentes e com ampla quantidade nos vegetais, inclusive nas folhas do araçá. Portanto, serão explorados com maior afinco. No araçá, por exemplo, estão presentes flavonoides, como o kaempferol, quercetina e cianidina, que são reconhecidos pela atividade antibacteriana (MEDINA et al., 2011).

O kaempferol (KPF, 3,5,7-tri-hidroxi-2-(4-hydroxyphenyl) -4H-1- benzopiran-4-ona, é um flavonoide com baixo peso molecular (286,24 g/mol) e é amplamente distribuído no reino vegetal. Ele pode ser encontrado facilmente em diversas frutas e legumes presentes na alimentação humana, como, por exemplo, na cebola, cenoura, brócolis, feijão, tomate, morango, uva, entre outros (CALDERON- MONTANO et al., 2011; IMRAN et al., 2018).

A molécula do kaempferol é composta por uma estrutura de difenilpropano (C6-C3-C6), assim como os demais flavonoides. A sua síntese acontece através da condensação de três moléculas de malonil-CoA (C6) com uma molécula de 4-cumaril-CoA (C3-C6). Uma explicação para este flavonoide ser amplamente distribuído no reino vegetal está na grande frequência com que são encontradas as enzimas envolvidas na sua biossíntese no vegetal (MELCHIADES, 2019).

O Kaempferol também pode se apresentar na forma glicosídica e entre os açúcares, que normalmente são utilizados para esta ligação, onde pode-se destacar a glicose, ramnose, galactose e rutinose. Na natureza, são comumente encontrados glicosídeos do KPF como o kaempferol-3-O-glicosídeo, também chamado de astragalina, pois para que ocorra sua biossíntese apenas mais uma enzima, que é bem difundida na natureza, se faz necessária, o flavonol-3-O-glicosiltransferase. Uma enorme variedade de espécies de plantas já foi identificada com a presença do KPF ou KPF- glicosídico (CALDERON; MONTANO et al. 2011).

Por outro lado, o Kaempferol é um flavonol natural, encontrado em diversas plantas e está presente em inúmeros alimentos derivados de vegetais e frutos. Apresenta propriedades farmacológicas que são fundamentais, como, por exemplo, atividades antioxidante, anti-inflamatória, antibacteriana, antiviral, antifúngica, antiapoptótica e neuroprotetora (MELQUIADES, 2019).

O kaempferol e seus derivados glicosilados comprovaram ser cardioprotetores, neuroprotetores, anti-inflamatórios, antidiabéticos, antioxidantes, antimicrobianos, antitumorais e têm atividades anticancerígenas (Ren et al., 2019).

Pesquisas epidemiológicas demonstraram que uma elevada ingestão de kaempferol está atrelada à redução da incidência de distintos tipos de câncer, entre os quais câncer em órgãos como pele, fígado, cólon, ovário, pâncreas, estômago e bexiga. Conforme esse contexto, a ingestão de kaempferol e a aplicação relacionada na terapia do câncer estão obtendo grande destaque entre a comunidade de pesquisa (SANTOS et al., 2021).

A quercetina (3,3',4',5,7 – penta hidróxi-flavona) consiste em um flavonol, da classe dos flavonoides e do Kaempferol, tendo uma distribuição vasta nos vegetais. Costa (2005) afirma que a substância se apresenta como um pó amarelo-alaranjado, com fórmula molecular $C_{15}H_{20}O_7$ e massa molecular equivalente a 302,24 g/mol na forma anidra e 338,24 g/mol em sua forma diidratada, forma em que se encontra cristalizada.

A quercetina pode proporcionar benefícios para o manejo de várias enfermidades, com vasto número de propriedades farmacológicas, sendo a maior destas propriedades sua capacidade antioxidante. Podemos exemplificar a sua atividade contra radicais livres como, por exemplo, peróxido de hidrogênio, superóxido e radicais hidroxila; serve também para tratamento da diabetes, uma vez que através de suas atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, hipoglicemiantes e hipolipidêmicas.

4.3 CARACTERIZAÇÃO DA KLEBSIELLA PNEUMONIAE

A *Klebsiella pneumoniae* consiste em um bacilo gram negativo que pertence à família das Enterobacteriaceae, uma bactéria anaeróbia bastante comum em hospitais e setores de saúde coletiva. De acordo com Silva et al (2017), considera-se um microrganismo que se manifesta quando há deficiência da imunidade, permitindo-se o desenvolvimento de uma enzima de resistência, o que a deixa multirresistente a fármacos carbapenêmicos, alguns beta-lactâmicos e monobactâmicos, o que restringe altamente suas medidas de controle.

Os mecanismos de resistência são amplos, podendo agir mediadas pelos plasmídeos associadas a perda de porinas, através da hidrólise dos anéis betalactâmicos dos antibióticos, pela hiper expressão de bomba de efluxo da membrana interna, fazendo bombeamento do meio intracelular para o meio

extracelular, bem como pela modificação da conformação de proteínas da membrana do microrganismo (SILVA et al., 2017).

Apesar de não ter sido elucidada a totalidade de mecanismos expressos pela *Klebsiella pneumoniae*, alguns fatores são detalhados na literatura como por exemplo a cápsula, lipopolissacarídeo, os sideróforos, fimbrias e a secreção de urease. Sendo a *K. pneumoniae* uma espécie formadora de biofilmes, que possuem impacto direto no quadro de infecção (PIPERAKI et al., 2017).

Para que ocorra uma infecção por um microrganismo, ele deve transpor as suas barreiras defensivas, o que promove uma invasão tecidual e sobrevivência à ação do sistema imunológico, causando danos diretos ao hospedeiro. Isto é característico de uma bactéria patogênica (BROWN; CORNFORTH; MIDEO, 2012; CLEGG, MURPHY, 2017).

A *K. pneumoniae* tem uma fina camada de peptidoglicano e uma camada externa de membrana lipoprotéica com polissacarídeos. Para a manutenção da parede celular, existem proteínas ligadoras de penicilina (PBPs) responsáveis pela manutenção da camada de peptidoglicano, que atuam na ligação das cadeias peptídicas adjacentes de unidades peptidoglicanas tornando a parede celular mais forte. Essas enzimas são alvo de muitas drogas antibacterianas, especialmente β -lactâmicos, como a penicilina (CORDEIRO et al., 2020). Portanto, moléculas que atuam na inibição da síntese da parede celular são importantes no desenvolvimento de novos fármacos no tratamento de doenças causadas por essas bactérias.

4.4 DOCKING MOLECULAR

Ancoragem molecular (A.M), denominada ainda de atracamento ou docagem, consiste em uma metodologia in silico que fornece a estimativa dos modos de ligação de micromoléculas ou macromoléculas quando interagirem com um sítio receptor. As conformações e orientações, sendo estas as poses do ligante são encontradas através de algoritmos de busca, enquanto a classificação destas soluções é coordenada em termos de afinidade pelo sítio de ligação via funções de pontuação/score. A energia envolvida na ligação entre o ligante e o sítio ativo proteico é calculada a partir de ligações não covalentes entre grupos funcionais presentes na molécula bioativa e no receptor, gerando estimativas de energias de ligação entre o ligante e a proteína alvo (BATISTA, Victor S. et al, 2021)

De acordo com Santos (2021) esses valores numéricos conseguidos através dessas funções de pontuação são provenientes da modelagem matemática das interações, que acontecem durante a formação de complexos estáveis. Para analisar detalhes energéticos das interações/ligações do sistema receptor-ligante, outros métodos computacionais podem ser combinados. Uma prática muito utilizada e confiável consiste na junção entre a A.M. e a Dinâmica Molecular (D.M.), aplicada ao complexo exportado.

Diversos alvos terapêuticos biomoleculares são presentes nos depósitos de suas coordenadas cartesianas atômicas, em bancos de dados com acesso público, como, por exemplo, o Protein Data Bank. Em consequência, o uso de rotinas *in silico* nos estágios iniciais da descoberta de fármacos, estruturalmente específicos, tem recebido máxima relevância.

Segundo Batista (2021) esses complexos oferecem detalhes sobre as variáveis que governam o processo de reconhecimento molecular nos sítios de ligação das biomacromoléculas receptoras. Além disso, quando predições computacionais complementam dados experimentais, obtêm-se caminhos mais sustentáveis no processo de descoberta de fármacos, tendo em vista a redução do uso de recursos, assim como a economia de tempo na triagem e identificação de compostos líderes.

Em *docking* utilizando o ligante flexível é realizada a avaliação de diferentes conformações espaciais do ligante escolhido, podendo haver a identificação de qual é a mais provável conformação do ligante ao acoplar no sítio ativo da proteína alvo.

Para cada conformação se obtém as respectivas energias livres de ligação entre o ligante e o alvo, de forma que a menor energia será considerada a mais provável para justificar a conformação da interação (KITCHEN et al.,2004).

As enzimas consistem em alvos biológicos importantes e fundamentais para o planejamento de novos fármacos, devido a sua essencialidade em vias bioquímicas associadas a doenças e disfunções em humanos e em microrganismos, como é o caso do presente estudo.

As moléculas bioativas (ou ligantes) podem ser identificadas como reais (biológicas, bioquímicas, entre outras) ou virtuais (computacionais) de produtos naturais, compostos sintéticos ou coleções combinatórias, ou, ainda, mediante planejamento racional.

Segundo Guido e Andricopulo (2010), nas fases iniciais de planejamento, são identificadas as moléculas de baixa potência e afinidade que devem ser otimizadas

em relação a uma série de propriedades farmacodinâmicas como potência, afinidade, seletividade, e farmacocinéticas como absorção, metabolismo, biodisponibilidade.

Através de métodos que partem da química medicinal, é possível explorar a identificação, seleção e otimização das moléculas capazes de interagir com alta afinidade e seletividade com o alvo molecular a ser selecionado e estudado (uma enzima, receptor, por exemplo) que representa o espaço biológico.

Diversas estratégias podem ser empregadas para a análise do espaço químico-biológico, tais como: a organização de bases de dados, a aplicação de filtros moleculares, o emprego de triagens biológicas automatizadas em alta escala (HTS, do inglês high-throughput screening) e o uso da triagem virtual (VS, do inglês virtual screening).

A docagem molecular (do inglês molecular docking) é uma das estratégias mais importantes de SBDD (*structure-based drug design*), que consiste na predição da conformação bioativa de uma pequena molécula (ligante) no sítio de ligação de uma macromolécula (proteína-alvo), seguido da avaliação (pontuação) e classificação do modo de ligação proposto.

A triagem virtual baseada na estrutura do receptor emprega métodos de docagem molecular na análise de grandes bases de dados de compostos com o objetivo de caracterização de um espaço químico-biológico privilegiado e, também, permite a seleção de compostos para testes bioquímicos e/ou biológicos (GUIDO et al., 2010; ANDRICOPULO et al., 2010).

5 METODOLOGIA

A presente pesquisa foi desenvolvida mediante a composição de referencial teórico, tendo uma revisão de literatura pertencente à área de química medicinal, química dos produtos naturais e fitoquímica.

Adicionalmente, realizou-se uma metodologia computacional direcionada a afinidade de ligação dos flavonoides de *Psidium guineense* Sw. no sítio ativo da proteína ligadora de penicilina (PBP1b) 5HLA (Figura 3).

5.1 TRATAMENTO DO RECEPTOR

Obteve-se o receptor do banco de dados Protein data Bank (PDB). Selecionouse a proteína ligadora de penicilina sob o código 5HLA, com resolução 2.36 Å. Ele possui um ligante co-cristalizado moenomicina (M0E) no sítio ativo.

Figura 3 – Estrutura da macromolécula 5HLA



Fonte: Elaboração própria (2023)

O tratamento do receptor se deu através da retirada das moléculas de água e dos artefatos existentes na proteína, além do ligante co-cristalizado utilizando o programa Chimera, retirada do receptor foi salva em formato pdb. Além disso, no mesmo programa, foi adicionado a estrutura cristalográfica os hidrogênios polares.

5.2 TRATAMENTO DOS LIGANTES

Foram selecionadas 3 moléculas de flavonoides (Quercetina, Kaempferol e Rutina) biossintetizados pela *Psidium guineense* Sw. As moléculas foram desenhadas por meio do programa MarvinSketch, sendo adicionados os hidrogênios explícitos, convertidas em 3D (três dimensões) e otimizadas para a conformação de menor energia, utilizando o campo de força MMFF94. Depois desse procedimento as moléculas foram salvas no formato .pdb.

5.3 DOCKING MOLECULAR

O procedimento de cálculo de docking realizado após as otimizações no receptor e nos ligantes foi realizado através da utilização do programa AutodockVina acoplado ao software PyRx. As dimensões do gridbox foram na ordem de x: 39.6372 Å, y: 25.0000 Å e z: 24.8371 Å, nas coordenadas x: 4.2680 y: 17.9934 e z: -21.0331.

5.4 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Após a realização do docking molecular os flavonoides foram complexados individualmente ao receptor 5HLA tratado. Os arquivos dos complexos foram salvos no formato .pdb. e as interações foram avaliadas mediante o programa Discovery Studio.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O docking molecular incide em presumir a melhor posição e orientação de um ligante quando comparado a outro sítio ativo de outra molécula, constituindo um complexo estável, uma vez que ele possibilita a ancoragem molecular. Portanto, consiste em ser um experimento *in silico* (computacional) que tem como finalidade simular a interatividade entre duas moléculas, produzindo complexos de proteína-ligante, ou, ainda, proteína-proteína.

O desenvolvimento da presente pesquisa teve no seu intercurso a utilização do docking molecular, o qual foi capaz de proporcionar estimativas comportamento molecular dentro do sítio ativo de uma proteína, permitindo caracterizar a adequação e orientação do ligante no sítio ativo, o que viabilizou, de acordo com os dados de pesquisa obtidos, a estimativa da afinidade de ligação.

Mediante os estudos de docking foi possível obter distintas conformações das formas de ligação do ligante dentro sítio ativo do receptor, bem como na quantificação da energia de ligação compreendida na relação entre o complexo receptor-ligante.

Para o caso da pesquisa desenvolvida, o Docking Molecular realizou-se através das moléculas de flavonoide da *Psidium Guineense* Sw. Elas apresentaram energias de ligação favoráveis ao sítio ativo da proteína 5HLA da *Klebsiella pneumoniae*, conforme apresentadas na tabela 1.

Tabela 1 – Energias de ligação entre os flavonoides da *P. guineense* Sw. E a macromolécula 5HLA

Flavonoides	Origem	Proteína	Energia de ligação Kcal/mol
Rutina	Folhas	5HLA	-7,6
Quercetina	Folhas	5HLA	-6,7
Kaempferol	Folhas	5HLA	-6,7

Fonte: Elaboração própria (2023)

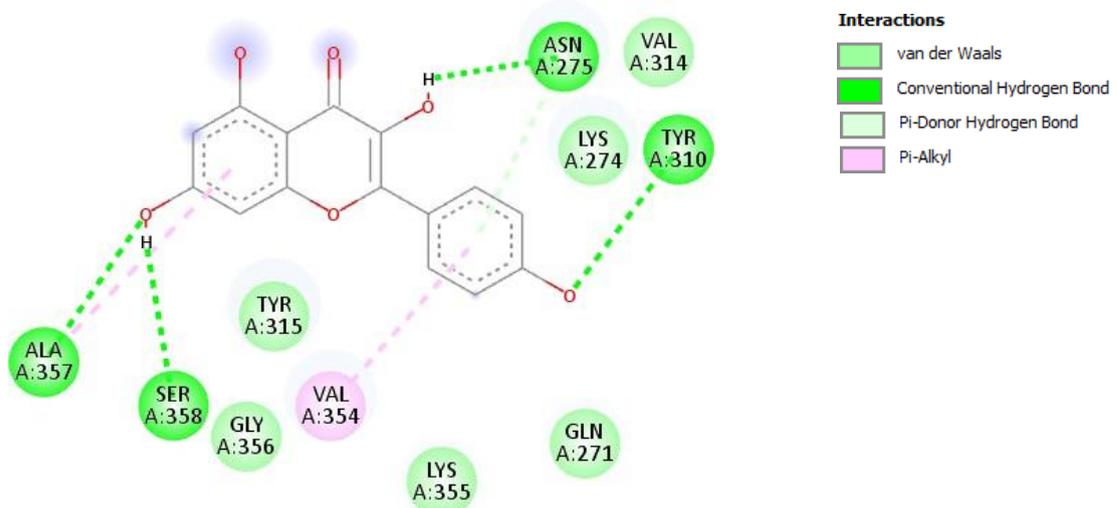
Energia de ligação negativa expressa afinidade de ligação com a macromolécula, ela é determinada através das interações que envolvem os ligantes testados com a macromolécula avaliada, como pôde ser averiguada na tabela supracitada. Todos os flavonoides descritos na tabela apresentaram energia de ligação negativa.

6.1 INTERAÇÕES ENTRE A MACROMOLÉCULA E OS FLAVONOIDES

6.1.1 Avaliação das interações entre o kaempferol e a macromolécula 5HLA

O flavonoide Kaempferol apresentou uma energia de ligação de -6,7 Kcal/mol. Essa energia de ligação demonstrou que essa molécula possui afinidade de ligação com o sítio ativo da macromolécula 5HLA. A afinidade entre esse complexo é gerada por meio de ligações intermoleculares existentes entre os resíduos de aminoácido do sítio ativo com o flavonoide kaempferol, conforme mostrado na figura 4.

Figura 4 – Interações entre o Kampferol a macromolécula 5HLA



Fonte: Elaboração própria (2023)

Diante do exposto na Figura 4 e com base no que foi exposto acima, nota-se que esse complexo apresenta algumas interações de Van der Waals que estão presentes entre os resíduos GLY 356, TYR 315, LYS 355, GLN 271, LYS 274, VAL 314. Essas interações fracas são importantes no reconhecimento dos substratos com a macromolécula, ajudando a reduzir a energia e, conseqüentemente, gerando uma afinidade maior ao sítio de ligação.

Além dessas interações, também foram apresentadas ligações de hidrogênio, que são consideradas ligações importantes referentes à interação ligante macromolécula. Elas estão presentes entre os resíduos ALA 357, SER 358, ASN 275, TYR 310 e o Kaempferol.

A ligação de hidrogênio é uma forma de interação intermolecular que se realiza entre átomos de hidrogênio de uma molécula com átomos de elementos altamente

eletronegativos, isto de modo que o hidrogênio apresente utilidade como um aspecto de interligação entre os átomos com os quais mantém, configurando interação o tipo de força intermolecular com maior intensidade (SILVA et al., 2021).

Este padrão de interação acontece quando a molécula tem um hidrogênio (polo positivo) ligado ao flúor, nitrogênio ou oxigênio, ou seja, elementos muito eletronegativos (polos negativos). São produzidos dipolos muito acentuados, fazendo com que seja preciso uma energia elevada para causar ruptura dessas interações.

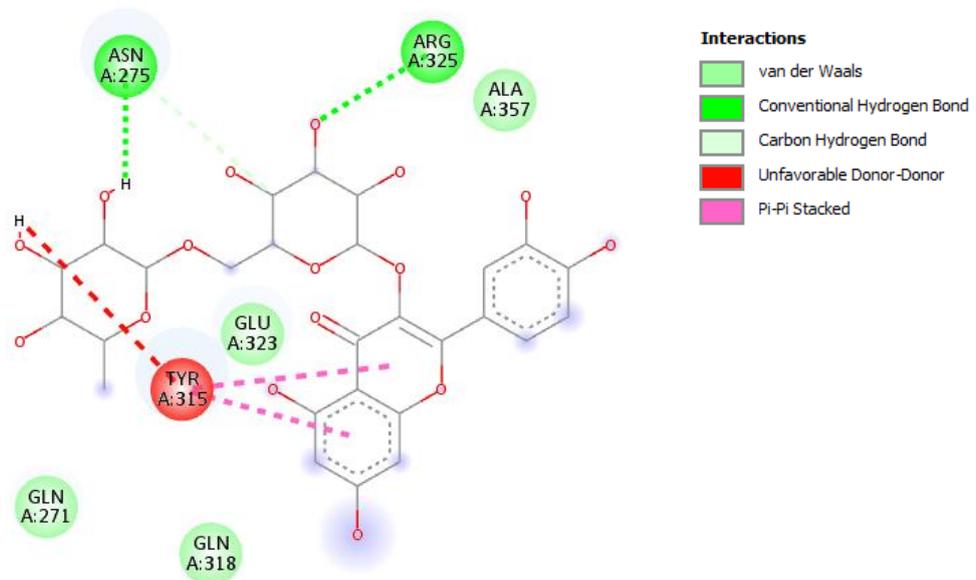
Outras ligações que estão evidenciadas na figura acima são as do tipo hidrofóbicas. Como as de Van der Waals, as ligações hidrofóbicas são ligações fracas, mas que apresentam extrema relevância no reconhecimento da macromolécula ao substrato. Por sua vez, elas perturbam o sistema, provocando uma alteração entrópica no sistema, favorecendo a ligação e fazendo evoluir a afinidade entre o complexo. Essa interação está presente no resíduo de aminoácido VAL 354.

6.1.2 Avaliação das interações entre a rutina e a macromolécula 5HLA

A Rutina é um flavonol glicosídico que pertence a uma relevante classe de Flavonoides, sendo amplamente encontrados na natureza, como, por exemplo, em frutas, vegetais e bebidas como chá e vinho. A Rutina tem demonstrado grande notoriedade no campo terapêutico por conta de melhorar a resistência e permeabilidade dos vasos capilares, atividades antioxidante, anti-inflamatória, anticarcinogênica. Portanto, este é um flavonoide que tem sido amplamente pesquisado e os resultados estão interessando de modo constante as indústrias farmacêuticas.

De acordo com a pesquisa realizada, o flavonoide rutina apresentou uma energia de ligação de $-7,6$ Kcal/mol. Essa energia demonstrou afinidade de ligação entre o flavonoide e a macromolécula 5HLA. Neste sentido, existe a devida soma das interações entre os resíduos de aminoácido do sítio ativo com o substrato, como está exposto na figura abaixo (Figura 5).

Figura 5 – Interações entre a Rutina e a macromolécula 5HLA



Fonte: Elaboração própria (2023)

A rutina apresentou uma alta afinidade de ligação com a macromolécula 5HLA em comparação aos outros flavonoides, com $-7,6$ Kcal/mol. Os resíduos de aminoácido que geraram interação com o ligante apresentaram ligações do tipo Van der Waals, Ligações de Hidrogênio e ligações hidrofóbicas.

As importantes interações de Van der Waals estiveram presentes nos aminoácidos GLN 271, GLN 318, GLU 323 e ALA 357.

Também é possível notar a TYR 315 fazendo dois tipos de interações hidrofóbicas com a rutina, sendo uma do tipo desfavorável doador-doador e duas do tipo empilhamento de elétrons π - π . Importantes ligações de hidrogênio estão presentes nesse complexo, sendo elas através dos resíduos ASN 275 e ARG 325.

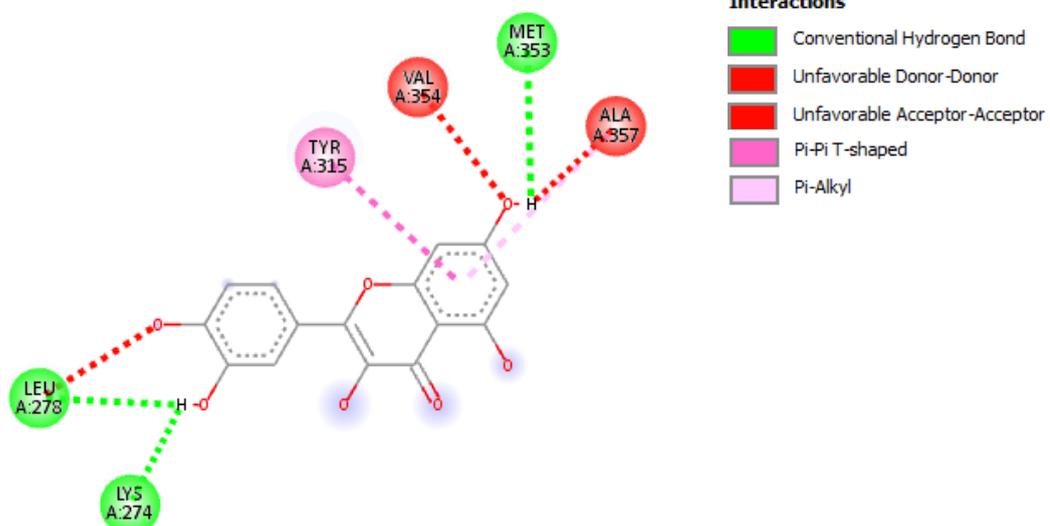
A somatória das energias dessas interações favoreceu a ligação entre a rutina e a proteína 5HLA. Apesar da quantidade de interações fracas como as de Van der Waals, a estabilidade que essas ligações trouxeram para o complexo foi imprescindível para a afinidade de ligação.

6.1.3 Avaliação das interações entre a quercetina e a macromolécula 5HLA

Quercetina é um flavonoide natural, contendo propriedades farmacológicas, como, por exemplo, anti-inflamatória, anticarcinogênica, antiviral, incidindo na inibição de cataratas em diabéticos, anti-histamínicas, cardiovascular. Inúmeras propriedades terapêuticas dos flavonoides, sobretudo da quercetina, têm sido estudadas nas últimas décadas, cabendo destacar a potencialidade antioxidante, anticarcinogênico e seus êxitos protetores aos sistemas renal, cardiovascular e hepático (MATEUS, 2017).

A quercetina apresentou energia de ligação semelhante ao Kaempferol, entretanto, as interações foram diferentes. A afinidade de ligação entre o flavonoide quercetina e a macromolécula 5HLA, evidenciados na figura 6, apresentaram uma fixação mais forte devido a três ligações de hidrogênio envolvendo os resíduos de aminoácido LEU 278, LYS 274 e MET 353.

Figura 6 – Quercetina e resíduos de aminoácido do sítio ativo da 5HLA



Fonte: Elaboração própria (2023)

O resíduo LEU 278 além da ligação de hidrogênio interagem com o ligante através de uma interação desfavorável do tipo aceitador-aceitador. Outras interações desfavoráveis estão presentes nos aminoácidos VAL 354 e ALA 357, com interações do tipo doador-doador. Também é possível notar a interação do tipo hidrofóbica por meio do resíduo TYR 315.

A atividade enzimática da 5HLA leva a formação de ligações entre as cadeias peptídicas das estruturas, conferindo a parede celular uma estrutura rígida importante para proteger a célula bacteriana contra diversas variações osmóticas do meio (Guimarães, Momesso, Pupo, 2010). Moléculas que atuam inibindo essa atuação podem levar a mudanças na forma e tamanho da célula, levando a indução de respostas ao estresse celular e, finalmente, à lise celular bacteriana (CORDEIRO, *et al.*, 2020).

Sendo assim, se a afinidade de ligação indicada pelos flavonoides rutina, quercetina e kaempferol se configurarem em inibição dessa enzima, reverberando na possibilidade de a célula bacteriana possuir a sua membrana plasmática rompida, conforme os resultados das testagens *in silico* deste estudo.

7 CONCLUSÃO

Diante do trabalho acadêmico desenvolvido, foi possível fazer a avaliação in silico do potencial antibacteriano de metabólitos secundários das folhas do araçá (*P. guineense*) com a proteína ligadora de penicilina PBP1b presente no banco de dados Protein Data Bank sob o código 5HLA. A energia de ligação obtida nos procedimentos de docking molecular foi favorável, ou seja, indicou uma afinidade de ligação entre os flavonoides com a macromolécula.

Os resultados apresentaram a quercetina e o kaempferol com energia de ligação de -6,7 Kcal/mol enquanto a rutina obteve uma afinidade de ligação maior com uma energia de ligação de -7,6 Kcal/mol. Esse resultado demonstra que estruturas maiores possuem maior afinidade com a macromolécula 5HLA, apesar de energias favoráveis, o kaempferol e a quercetina não apresentou um resultado melhor que a rutina, que é um flavonoide glicosilado.

Entretanto, os dados obtidos através desse estudo indicaram uma provável ligação desses flavonoides avaliados, sendo todos os ligantes complexados na região do sítio ativo da 5HLA. Portanto, pode-se estimar os principais aminoácidos envolvidos nessas interações através de ligações de hidrogênio, interações de Van der Waals e algumas interações hidrofóbicas.

Sabendo que a inibição da enzima PBP1b pode acarretar a degradação da parede celular bacteriana, pode-se justificar a utilização da *Psidium guineense* com essa finalidade antibacteriana. Os resultados abordam um campo teórico por meios dos cálculos in silico, eles sugerem e embasam estudo referente a essa espécie com finalidade antibacteriana agindo na parede celular da bactéria. Ainda sugerem a realização de estudos farmacocinéticos, farmacodinâmicos além de um estudo in vitro.

REFERÊNCIAS

- ANGIOSPERM PHYLOGENY GROUP. An update 4. of the angiosperm phylogeny group classification for the orders and families of flowering plants: **APG III. Bot J Lin Soc**, v.161, n. 2, p. 105-21, out. 2009. Disponível em: <http://reflora.jbrj.gov.br/downloads/2016_GROUP_Botanical%20Journal%20of%20the%20Linnean%20Society.pdf>. Acesso: 10/1/2023.
- ASSUNÇÃO, Raissa Guará et al. PNEUMONIA BACTERIANA: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, FISIOPATOLOGIA E AVANÇOS NO DIAGNÓSTICO. **Revista de Investigação Biomédica: Formerly Natural Product Letters**, São Luís, vol. 4, n. 18, p. 83-92, julho, 2018. Disponível em: <http://www.ceuma.br/portalderevistas/index.php/RIB/article/view/211> Acesso em: 1 jun. 2022.
- AVIDOS, M. F. D.; FERREIRA, L. T. **Frutos dos Cerrados**: Preservação gera muitos frutos. São Paulo: Global Editora, 2000.
- BATISTA, Victor S. et al. Construção, otimização e ancoragem molecular de substâncias bioativas em biomacromoléculas: um tutorial prático. **Química Nova**, Araraquara – SP, v. 45, n. 2, p. 223-234, 15 set. 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/qn/a/HzrY6DCXqykXfBnF338mjRv/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 1 jun. 2022.
- BROWN, S.P.; CORNFORTH, D.M.; MIDEO, N. Evolution of virulence in opportunistic pathogens: generalism, plasticity, and control. **Trends in Microbiology**, v. 20, n. 7, 2012.
- CALDEIRA, S. D., et al. **Caracterização físico-química do araçá (Psidium guineense Sw.) e do tarumã (Vitex cymosa Bert.) do Estado do Mato Grosso do Sul**. Boletim CEPPA 22: p. 145-154, 2004.
- CALDERON-MONTANO, J. M. et al. A Review on the Dietary Flavonoid Kaempferol. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, Nova York, v. 11, n. 4, p. 298–344(47), fev.2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21428901/>>. Data de acesso: 18/12/2022.
- COELHO, S. G. et al. Ethnopharmacological studies of antimicrobial remedies in South of Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, Chicago, v. 90, p. 135-143, novembro, 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14698521/>>. Data de acesso: 19/10/2022.
- CORDEIRO, Laísa. Potential of 2-Chloro-N-(4-fluoro-3-nitrophenyl) acetamide Against *Klebsiella pneumoniae* and In Vitro Toxicity Analysis. **Molecules**. v. 25, n. 17. p. 1-19. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/25/17/3959>> Acesso: 10/1/2023.

COSTA, Iguatã de Melo. **Estudo de pré-formulação com o composto polifenólico quercetina**. 2005. 184 p. Dissertação (Mestrado Ciências Farmacêuticas) - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, Porto Alegre, 2005.

ERKOÇ, S.; ERKOÇ, F.; KESKIN, N. Theoretical investigation of quercetin and its radical isomers. **Journal of Molecular Structure (theochem)**, v. 631, p. 141-146, agosto, 2003. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/222650150_Theoretical_investigation_of_quercetin_and_its_radical_isomers> Data de acesso: 20/8/2022.

FAN, Jiyu; FU, Doente; ZHANG, Le. Progresso no docking molecular. **Biologia Quantitativa**, v. 7, p. 83-89, 2019.

FARIAS, David de Paulo et al. Uma revisão crítica de algumas árvores frutíferas da família Myrtaceae como fontes promissoras para aplicações em alimentos com alegações funcionais. **Química dos alimentos**, v. 306, p. 125630, jan. 2020. Disponível: <<http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/28459>> Acesso: 10/2/2023.

FRANCISCO, Kátia Aparecida; MENDONÇA, Alexandre Tourino. Avaliação da atividade antibacteriana do arará (P. guineense) sobre o desenvolvimento de Enterococcus Faecalis. **Revista Vale**, Minas Gerais, v. 13, n. 1, p. 746-751, outubro, 2015. Disponível em: http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/2457/pdf_349. Acesso em: 1 jun. 2022.

FRANZON, R. C. et al. **Araçás do gênero Psidium**: principais espécies, ocorrência, descrição e usos. Planaltina/DF: Embrapa Cerrados, 2009.

GUIDO, Rafael V. C.; ANDRICOPULO, Adriano D.; OLIVA, Guaucius. **Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal**: aplicações em doenças infecciosas. Estudos avançados, Rio de Janeiro, v. 24. n. 70. p. 81-98, março 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ea/a/mXZ9PsJTF5r9qrp4xFtTCVv/abstract/?lang=pt>> Acesso: 19/11/2022.

GUIMARÃES, Denise Oliveira; MOMESSO, Luciano da Silva; PUPO, Mônica Tallarico. Antibióticos: Importância Terapêutica E Perspectivas Para A Descoberta E Desenvolvimento De Novos Agentes. **Química Nova**. Ribeirão Preto. v. 33, n. 3, 667-679, janeiro, 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/qn/a/dhKT3h4ZxxvsQdkzyZ4VnpB/?lang=pt>>. Acesso: 10/2/2023.

IMRAN, M. et al. Chemo-preventive and therapeutic effect of the dietary flavonoid kaempferol: A comprehensive review. **Phytotherapy Research**, n. September, vol. 33, n.20, p. 1–13, fev 2018. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.6227>> Acesso: 18/12/2022.

KITCHEN, D. B.; DECORNEZ, H.; FURR, J. R.; BAJORATH, J. *Docking* and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. **Nature Reviews**, vol. 3, n. 18, p. 935-949, julho, 2004. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ptr.6227>> Acesso: 20/1/2023.

IMRAN, Muhammad e cols. Kaempferol: Uma ênfase fundamental para o seu potencial anticancerígeno. **Moléculas**, v. 24, n. 12, pág. 2277, junho, 2019. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1420-3049/24/12/2277>>. Acesso: 08/1/2023.

LIMA, Andréia Saldanha de, et al. Mecanismo de ação do extrato hidroalcoólico de araçá (*Psidium Cattleianum* Sabine) contra *Staphylococcus aureus*. **Lwt**, Columbia, v. 119, n. 180, pág. 108884, dezembro, 2020. Disponível em: <<https://pubag.nal.usda.gov/catalog/6782162>>. Acesso: 4/2/2023.

LIMA, Leandro Pereira de et al. A utilização de produtos naturais como alternativa para o ensino de química: Uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, p. e2111729588-e2111729588, 2022.

LOMBARDI, Marta Sambiase; MOORI, Roberto Giro; SATIKO SATO, G. E. N. I. Um estudo exploratório dos fatores relevantes na decisão de compra de produtos orgânicos. **RAM. Revista de Administração Mackenzie**, v. 5, p. 13-34, 2022.

MACAÚBAS-SILVA, Camila *et al.* Araçain, a tyrosol derivative and other phytochemicals from *Psidium guineense* Sw. **Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters**, [s. l.], 4 out. 2019. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14786419.2019.1672683>. Acesso em: 1 jun. 2022>. Acesso: 30/11/2022.

MARQUES, Alan Richar Freitas et al. Produção e qualidade de mudas de *Psidium gadoianum* var. *Cattleianum* Sabine (Myrtaceae) em diferentes substratos. **Acta Biológica Catarinense**, v. 5, n. 1, pág. 5-13, dezembro, 2018. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/236355515.pdf>. Acesso em: 12/1/2022.

MATEUS, Paola Gimenez. **Relevância da ação pró-oxidante da quercetina no seu mecanismo de ação como fármaco promissor no tratamento de câncer**. Santos: Bueno Editora Design e Comunicação, 2017.

MELQUIADES, Gabriela de Lima. **Estudo de pré-formulação do kaempferol e seus complexos com ciclodextrina com vistas ao desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais**. 2019.

MEDINA, L. A., et al., Araçá (*Psidium cattleianum* Sabine) fruit extracts with antioxidant and antimicrobial activities and antiproliferative effect on human cancer cells. **Food Chemistry**, v. 128, n. 4. p. 916-922, dez. 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030881461100536X>>. Acesso: 05/01/2023.

MELCHIADES, Gabriela de Lima. **Estudo de pré-formulação do kaempferol e seus complexos com ciclodextrina com vistas ao desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais**. 2019. 130 p. Dissertação (Mestrado Ciências Farmacêuticas) - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, Porto Alegre, 2019. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/201170/001097089.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 1 jun. 2022.

MELO, Aniela Pilar Campos de; SELEGUINI, Alexsander; VELOSO, Valquíria da Rocha Santos. Caracterização física e química de frutos de araçá (*Psidium guineense*Swartz). **Comunicata Scientiae**. Chicago, v. 4. n. 1. p. 91-95, nov. 2013. Disponível em: <<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4256540>> Acesso: 23/1/2023.

MONTANARI, Carlos Alberto; BOLZANI, Vanderlan da S. PLANEJAMENTO RACIONAL DE FÁRMACOS BASEADO EM PRODUTOS NATURAIS. **Química Nova**, [s. l.], v. 24, n. 1, p. 105-111, 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/GVBr34mVT7kbMTGYDxBryJn/?lang=pt>. Acesso em: 17 jun. 2022.

NAPOLITANO, J.G.; LANKIN, D.C.; CHEN, S.N.; PAULI, G.F. Complete ¹H NMR spectral analysis of ten chemical markers of Ginkgo biloba. **MagnResonChem**, v.50(8), p.569–575, 2012. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/qn/a/GVBr34mVT7kbMTGYDxBryJn/?lang=pt>> Acesso em: 19/1/2023.

PEREIRA JUNIOR, P. G. **Utilização De Docking Molecular Na Avaliação Do Potencial Antidiarreico De Metabólitos Secundários De Psidium Guineense Swartz (Myrtaceae)**. Monografia. UFPB, Centro de Ciências Agrárias. Areia. 2021.

PIPERAKI, E. et al. Klebsiella pneumoniae: virulence, biofilm and antimicrobial resistance. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 36, n. 10, p. 1002-1005, 2017.

PROENÇA, Carolyn Elinore Barnes et al. Flora do Mato Grosso do Sul: Myrtaceae. Iheringia, **Série Botânica**, Florianópolis, v. 73, n. 19, p. 277-282, março, 2018. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/325579965_Flora_of_Mato_Grosso_do_Sul_Myrtaceae>. Acesso: 10/1/2023.

REN, Jie et al. Progressos recentes em relação ao kaempferol para o tratamento de várias doenças. **Medicina experimental e terapêutica**, v. 18, n. 4, pág. 2759-2776, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6755486/>>. Acesso: 19/1/2023.

ROCHA, Luiz Paulo Bezerra da et al. Uso de plantas medicinais: Histórico e relevância. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, p. 1-11, 5 ago. 2021. DOI <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i10.18282>. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/18282/16571>>. Acesso em: 28 fev. 2023.

SANTOS, Lucianna H. Docagem molecular: em busca do encaixe perfeito e acessível. **Revista brasileira de bioinformática**, Lagoa Santa, v. 1, n. 9, julho 2021. Disponível em: <<https://bioinfo.com.br/docagem-molecular-em-busca-do-encaixe-perfeito-e-acessivel>>. Acesso em: 1 jun. 2022.

SANTOS, Luciana HS; FERREIRA, Rafaela S.; CAFFARENA, Ernesto R. Integrando docking molecular e simulações de dinâmica molecular. **Telas de acoplamento para descoberta de medicamentos**, p. 13-34, 2019.

SANTOS, Jéssica Silva dos et al. A ação farmacológica do kaempferol em doenças do sistema nervoso central: uma revisão. **Fronteiras em Farmacologia**, Fortaleza, v. 11, p. 565700, 2021. Disponível em: <https://www.sanarsaude.com/images/p/F1_site.pdf> Acesso: 10/2/2023.

SILVA, Carlos Wendel Viana et al. KLEBSIELLA PNEUMONIAE: IDENTIFICAÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. **Anais da Mostra Científica da Farmácia**, Centro Universitário Católica de Quixadá, v. 4, n. 2, p. 83-92, fev. 2017. Disponível em: <<http://45.170.157.12/home/handle/123456789/1166>>. Acesso em: 1 jun. 2022.

SILVA, Dirlei Badotti da et al. Coleção de propostas utilizando produtos naturais para a introdução ao tema ácido-base (parte II): extração e armazenamento. **Educación química**, v. 29, n. 2, p. 3-16, novembro, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-893X2018000200003>. Acesso: 03/02/2023.

SILVA, Tales Natan Freitas da et al. Prospecção in silico de produtos naturais inibidores da enzima de replicação viral NS5 RDRP do vírus do Nilo Ocidental. **Revista Thema**, v. 21, n. 3, p. 628-642, 2022.

SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira et al. **FARMACOGNOSIA: DO PRODUTO NATURAL AO MEDICAMENTO**. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SCHMIDT, Helena de Oliveira Santos. **Caracterização físico-química, nutricional e de compostos bioativos de sete espécies da família Myrtaceae nativas da Região Sul do Brasil**. Santos: Edi. FTD, 2018.

SOUZA, V. C., LORENZI, H. **Botânica sistemática**: guia ilustrado para identificação das famílias de Angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II. São Paulo: Ed. Nova Odessa. Instituto Plantarum, 2005. 640 p.

TAPAS A.R.; SAKARKAR, D.M.; KAKDE, R.B. Flavonoids as nutraceuticals: a review. **Trop J Pharm Res**, v.7, n. 3, p.1089–1099, outubro, 2008. Disponível em: <<https://www.ajol.info/index.php/tjpr/article/view/14693>> Acesso em: 22/10/2022.

TRINDADE, Jonilson Ribeiro; ROSÁRIO, Alessandro Silva do; SANTOS, João Ubiratan Moreira dos. Flora das cangas da serra dos Carajás, Pará, Brasil: **Myrtaceae. Rodriguésia**, v. 69, p. 1259-127, nov. 2018. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rod/a/rgvvCqrpjQ6kxGD6zfJPKxd/abstract/?lang=pt>>. Acesso: 18/01/2023.