



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DE SÃO BERNARDO – MA
CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS NATURAIS/QUÍMICA

TÂMARA FERREIRA SILVA

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DO POTENCIAL ANTIFÚNGICO DE METABÓLITOS
SECUNDÁRIOS DE PLANTAS DO BAIXO PARNAÍBA FRENTE À *CANDIDA*
AURIS.

SÃO BERNARDO

2026

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DO POTENCIAL ANTIFÚNGICO DE METABÓLITOS
SECUNDÁRIOS DE PLANTAS DO BAIXO PARNAÍBA FRENTE À *CANDIDA*
AURIS.

Trabalho de conclusão de
curso, na modalidade de
monografia, apresentado
como requisito para obtenção
do título de Licenciatura em
Ciências Naturais/Química
da Universidade Federal do
Maranhão - UFMA

Orientador: Dr. Jefferson
Almeida Rocha

SÃO BERNARDO

2026

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Ferreira Silva, Tâmara.

AVALIAÇÃO IN SILICO DO POTENCIAL ANTIFÚNGICO DE
METABÓLITOS SECUNDÁRIOS DE PLANTAS DO BAIXO PARNAÍBA
FRENTE À CANDIDA AURIS / Tâmara Ferreira Silva. - 2026.
53 p.

Orientador(a): Jefferson Almeida Rocha.

Monografia (Graduação) - Curso de Ciências Naturais -
Química, Universidade Federal do Maranhão, Centro de
Ciências de São Bernardo - Ccsb, 2026.

1. Candida Auris. 2. Diidrofolato Redutase. 3.
Acoplamento Molecular. 4. Baixo Parnaíba. 5.
Fitoquímicos. I. Almeida Rocha, Jefferson. II. Título.

TÂMARA FERREIRA SILVA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Licenciatura em Ciências Naturais/ Química, da Universidade Federal do Maranhão, Centro de Ciências São Bernardo, como requisito para obtenção do título de Licenciado em Ciências Naturais/Química.

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em: 01/07/2026

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jefferson Almeida Rocha (Orientador)

Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Email: ja.rocha@ufma.br

Profª. Dr. Maria Alves Fontenele (Membro 01)

Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Email: maria.fontenele@ufma.br

Prof. Dr. Josberg Silva Rodrigues (Membro 02)

Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Email: josberg.silva@ufma.br

AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo apoio e por estar ao meu lado ao longo deste percurso acadêmico, contribuindo para a realização deste objetivo. Ao meu orientador, Prof. Dr. Jefferson Almeida Rocha, pela condução do trabalho e pelas diretrizes compartilhadas durante o desenvolvimento desta pesquisa. Aos amigos e companheiros que fiz ao ingressar no grupo de pesquisa QUIMEBIO. Dividir a rotina acadêmica e os desafios com vocês tornou essa caminhada muito mais rica e leve. Um agradecimento especial ao Cássio, por ter sido um porto seguro acadêmico. Obrigada por me estender a mão e me ajudar a encontrar o norte todas as vezes em que eu me vi sem saber o que fazer. Ao Arthur, por sua escuta sempre atenta, pela paciência infinita ao me ouvir falar e por estar pronto para ajudar em absolutamente tudo o que precisei. Sua presença fez toda a diferença. Às minhas amigas, Kaylane Christine, Érica, Andreia e Maycon, que me acompanharam de perto nesse percurso. Obrigada pela parceria, pelas risadas e por dividirem comigo os altos e baixos dessa jornada. A todos os amigos que fiz ao longo desses anos e, de forma muito especial, àqueles que me receberam em suas casas quando mais precisei. A generosidade de vocês foi um suporte fundamental nos momentos em que mais precisei de acolhimento. Por fim, e de maneira muito especial, agradeço ao grupo 방탄소년단 (BTS). Através de suas músicas, mensagens e trajetórias, vocês foram uma fonte constante de inspiração, conforto e motivação nos momentos em que precisei de forças para continuar persistindo nos meus sonhos.

RESUMO

A emergência do patógeno fúngico *Candida auris* representa uma grave e iminente ameaça à saúde pública global devido ao seu marcante perfil de multirresistência aos antifúngicos convencionais e às elevadas taxas de mortalidade em ambiente hospitalar. Diante da necessidade urgente do desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas eficazes, este estudo teve como objetivo avaliar, por meio de acoplamento molecular (*docking in silico*), o potencial inibitório de metabólitos secundários bioativos de plantas amplamente encontradas no bioma do Baixo Parnaíba frente à enzima diidrofolato redutase (DHFR) de *Candida auris* (PDB ID: 8CRH). Para tanto, realizou-se uma triagem virtual termodinâmica detalhada com uma biblioteca constituída por 184 fitoquímicos distribuídos entre as espécies vegetais *Moringa oleifera*, *Myracrodruon urundeuva*, *Bryophyllum pinnata* e *Turnera subulata*. Os resultados obtidos através da análise da energia livre de ligação (ΔG_{bind}) demonstraram uma excelente complementaridade estrutural e estereoquímica de determinados compostos na cavidade catalítica da enzima alvo. Dentre os principais achados químicos, os constituintes de natureza esteroideal e flavonoide apresentaram os resultados mais promissores do *screening*. O Ergosterol exibiu a maior afinidade termodinâmica de todo o estudo, alcançando uma energia livre de ligação de -9,5 kcal/mol, seguido muito de perto pelo Brassicasterol com -9,3 kcal/mol, sendo que ambos se acomodaram de forma estável nos subsítios hidrofóbicos do receptor. Adicionalmente, o flavonoide Rutin destacou-se com -8,9 kcal/mol, consolidando sua ancoragem molecular através de interações estáveis por pontes de hidrogênio direcionadas aos aminoácidos do sítio ativo. Este mapeamento virtual inédito valida satisfatoriamente o potencial biotecnológico e farmacológico da flora regional do Baixo Parnaíba e fornece uma base teórica robusta para direcionar futuros ensaios experimentais *in vitro* e *in vivo*, visando o isolamento e a otimização de novos agentes antifúngicos.

Palavras-chave: *Candida auris*. Diidrofolato redutase. Acoplamento molecular. Baixo Parnaíba. Fitoquímicos.

ABSTRACT

The emergence of the fungal pathogen *Candida auris* represents a severe and imminent threat to global public health due to its remarkable multidrug-resistance profile against conventional antifungals and high mortality rates in hospital environments. Given the urgent need for the development of novel and effective therapeutic alternatives, this study aimed to evaluate, through molecular docking (*in silico*), the inhibitory potential of bioactive secondary metabolites from plants widely found in the Baixo Parnaíba biome against the *Candida auris* dihydrofolate reductase (DHFR) enzyme (PDB ID: 8CRH). To this end, a detailed virtual thermodynamic screening was performed using a library consisting of 184 phytochemicals distributed across the plant species *Moringa oleifera*, *Myracrodruon urundeuva*, *Bryophyllum pinnata*, and *Turnera subulata*. The results obtained through the analysis of binding free energy (ΔG_{bind}) demonstrated excellent structural and stereochemical complementarity of certain compounds within the catalytic cavity of the target enzyme. Among the main chemical findings, the constituents of a steroidal and flavonoid nature presented the most promising results of the screening. Ergosterol exhibited the highest thermodynamic affinity in the entire study, reaching a binding free energy of -9.5 kcal/mol, followed closely by Brassicasterol at -9.3 kcal/mol, with both stably accommodating within the hydrophobic sub-sites of the receptor. Additionally, the flavonoid Rutin stood out with -8.9 kcal/mol, consolidating its molecular anchoring through stable hydrogen bonding interactions targeted at the active site amino acids. This unprecedented virtual mapping successfully validates the biotechnological and pharmacological potential of the regional flora of Baixo Parnaíba and provides a robust theoretical foundation to guide future *in vitro* and *in vivo* experimental assays aimed at isolating and optimizing novel antifungal agents.

Keywords: *Candida auris*. Dihydrofolate reductase. Molecular docking. Baixo Parnaíba. Phytochemicals.

LISTA DE TABELAS

Tabela 2: parâmetros de afinidade molecular realizados através do método vina em ΔG_{bind} (kcal/mol-1) entre os constituintes químicos da planta <i>Myracrodruon urundeuva</i> com a proteína 8CRH da <i>Candida auris</i>	32
Tabela 3: parâmetros de afinidade molecular realizados através do método vina em ΔG_{bind} (kcal/mol-1) entre os constituintes químicos da planta <i>Bryophyllum pinnata</i> com a proteína 8CRH da <i>Candida auris</i>	34
Tabela 4: parâmetros de afinidade molecular realizados através do método vina em ΔG_{bind} (kcal/mol-1) entre os constituintes químicos da planta <i>Turnera subulata</i> xanana com a proteína 8CRH da <i>Candida auris</i>	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Complexo Rutin com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (verde, limão, violeta) e ligante (vermelho). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) e ligações hidrofóbicas.....	29
Figura 2: complexo Brassicasterol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (azul,laranja) e ligante (vermelho). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligação hidrofóbica (vermelho)	30
Figura 3: Complexo Ergosterol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (verde, ciano) e ligante (amarelo). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligação hidrofóbica (vermelho)	31
Figura 4: Complexo galocatechin-gallate com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (ciano, roxa) e ligante (azul). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) e ligações hidrofóbicas (vermelho).....	33
Figura 5: Complexo 24r_stigmast_5_enol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (verde, ciano) e ligante (rosa). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) ligações hidrofóbicas (vermelho).	36
Figura 6: Complexo alpha_Amyrin com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (azul, ciano) e ligante (amarelo). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligações hidrofóbicas (vermelho).....	36
Figura 7: Complexo beta_Amyrin com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (verde, azul) e ligante (Branco). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) ligações hidrofóbicas (vermelho).....	37
Figura 8: Complexo Clionasterol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (azul claro, ciano) e ligante (vermelho). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligação hidrofóbica (vermelho).....	38
Figura 9: Complexo Afzelin com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (branco, cinza) e ligante (vermelho). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) ligações hidrofóbicas (vermelho).	38
Figura 10: Complexo Friedelin com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (azul, verde) e ligante (roxo). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligação hidrofóbica (vermelho)	39
Figura 11: Complexo Glutanol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (azul, verde) e ligante (azul). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligação hidrofóbica (vermelho)	39
Figura 12: Complexo Myricitrin com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (laranja, vermelho alaranjado) e ligante (vermelho). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) ligações hidrofóbicas (vermelho)	40
Figura 13: Complexo Pseudo_taraxasterol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (roxo,rosa) e ligante (verde). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligação hidrofóbica (vermelho).....	41

Figura 14: Complexo Quercitrin com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (verde, amarelo) e ligante (branco). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) ligações hidrofóbicas (vermelho).....	41
Figura 15: Complexo Taraxerol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (roxo, rosa) e ligante (azul). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ponte de hidrogênio (verde) ligações hidrofóbicas (vermelho).....	42
Figura 16: Complexo Stigmasterol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (amarelo, verde) e ligante (laranja). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligação hidrofóbica (vermelho).....	42
Figura 17: Complexo Y-taraxasterol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (rosa, verde) e ligante (amarelo). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligação hidrofóbica (vermelho).....	43
Figura 18: Complexo Ergosterol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (laranja, verde) e ligante (azul). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligação hidrofóbica (vermelho).....	45
Figura 19: Complexo Lanosterol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (verde limão, laranja) e ligante (mangeta). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênios (verde) ligações hidrofóbicas (vermelho).....	46

LISTA DE SIGLAS

ADME-TOX –	<i>Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity</i> (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade)
B3LYP –	Funcional Híbrido de Três Parâmetros de Becke com Correção de Correlação de Lee, Yang e Parr
BTS –	<i>Bangtan Sonyeondan</i>
CADD –	<i>Computer-Aided Drug Design</i> (Planejamento de Fármacos Assistido por Computador)
DFT –	<i>Density Functional Theory</i> (Teoria do Funcional da Densidade)
DHFR –	Diidrofolato Redutase
DNA –	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> (Ácido Desoxirribonucleico)
ID –	Identificador / Identificação
MA –	Maranhão
OH –	Grupo Hidroxila
PDB –	<i>Protein Data Bank</i> (Banco de Dados de Proteínas)
PI –	Piauí
QUIMEBIO –	Grupo de Pesquisa em Química Medicinal e Biológica da UFMA
RMSD –	<i>Root-Mean-Square Deviation</i> (Desvio Quadrático Médio)
SARS-CoV-2 –	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
TCC –	Trabalho de Conclusão de Curso
UCSF –	<i>University of California, San Francisco</i>
UFMA –	Universidade Federal do Maranhão
VIL –	Código de identificação do ligante nativo co-cristalizado no sítio ativo da enzima
ΔG (ou ΔG_{bind}) –	Energia Livre de Ligação / Variação de Energia Livre

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	16
Objetivo Geral.....	16
Objetivos Específicos.....	16
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
Quanto ao Histórico e Dados	17
Quanto ao Mecanismo de Resistência.....	17
Quanto a Persistência Ambiental.....	18
Quanto ao Alvo Enzimático (DHFR).....	18
Quanto aos Metabólitos secundários.....	19
Quanto ao Contexto Regional.....	19
<i>Moringa oleífera Lam</i>	20
<i>Myracrodruon urundeuva</i>	20
<i>Bryophyllum pinnata</i>	20
<i>Turnera subulata xanana</i>	21
Quanto a Evolução de Indústria Farmacêutica.....	21
Quanto a Docagem Molecular	22
Quanto a Energia Livre de Ligação.....	22
Quanto as Forças de Interação molecular	23
4. METODOLOGIA	24
4.3 Simulações de Docagem Molecular.....	25
4.4 Análise das Interações Moleculares.....	25
4.5 Tratamento de Dados e Análise Estatística.....	26
5. RESULTADOS.....	27
5.1 Afinidade molecular dos compostos de <i>Moringa oleífera</i>	28
5.2 Afinidade Molecular dos Compostos de <i>Myracrodruon urundeuva</i>	32
5.3 Afinidade Molecular dos Compostos de <i>Bryophyllum pinnata</i>	34
5.4 Afinidade Molecular dos Compostos de <i>Turnera subulata</i>	44
6. DISCUSSÃO	48
7. CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS.....	50
ANEXO	52

INTRODUÇÃO

O fungo *Candida auris* consiste em uma levedura oportunista emergente que representa uma grave e iminente ameaça à saúde pública global. Caracterizado por um marcante perfil de multirresistência aos antifúngicos convencionais disponíveis na clínica e por elevadas taxas de mortalidade em ambiente hospitalar, este patógeno apresenta uma alta capacidade de persistência ambiental e de disseminação nosocomial. Adicionalmente, as dificuldades inerentes ao seu diagnóstico laboratorial correto, frequentemente resultando em identificações errôneas por métodos fenotípicos convencionais, retardam o início da terapêutica adequada e favorecem a ocorrência de surtos de difícil controle em instalações de saúde. Diante da escassez de opções terapêuticas eficazes, torna-se imperativa a busca por novos agentes antifúngicos que possam atuar em alvos biológicos essenciais do patógeno.

No cenário de busca por novos protótipos de fármacos, a biodiversidade vegetal destaca-se como uma fonte inestimável e historicamente consolidada de moléculas bioativas. O Bioma do Baixo Parnaíba, localizado na região de transição do estado do Maranhão, abriga uma flora rica e sub explorada sob a perspectiva biotecnológica, cujo potencial terapêutico é respaldado pelo uso etnobotânico de comunidades tradicionais locais no tratamento de infecções. Dentre as espécies que compõem essa rica matriz biológica e que possuem dados fitoquímicos relevantes na literatura sobre atividades antimicrobianas, destacam-se a *Moringa oleifera* Lam., a *Myracrodruon urundeuva* (aroeira-do-sertão), a *Bryophyllum pinnata* (Santa Quitéria) e a *Turnera subulata* Sm. (xanana). Como por exemplo o composto γ -taraxasterol presente na *Bryophyllum pinnata*, que demonstrou propriedades antifúngicas contra a proteína alvo. Entretanto, o mecanismo molecular de como eles interagem e é pouco explorado.

Antigamente, isolar um metabólito secundário de uma planta e testá-lo às cegas contra dezenas de alvos biológicos em laboratório (*in vitro*) levava anos e custava caro. Hoje, com o *virtual screening*, os pesquisadores pegam bibliotecas digitais inteiras de fitoquímicos (como flavonoides, alcaloides e terpenos) e testam sua afinidade com proteínas-alvo (receptores de membrana, enzimas bacterianas, proteases virais) em questão de horas.

O *Candida auris* foi identificado pela primeira vez em 2009, isolado no canal auditivo de paciente no Japão e rapidamente se tornou uma séria ameaça à saúde pública global. A espécie é subdividida em cinco clados (I e V) com distribuições geográficas distintas (LIONAKIS; CHOWDHARY, 2024). Esse fungo é preocupante pois devido a sua capacidade de aderir a pele humana e em objetos inanimados e de persistir, o que causa frequentemente surtos de difícil controle em instalações de saúde.

No cenário de busca por novas alternativas terapêuticas, a biodiversidade vegetal destaca-se como uma fonte promissora de moléculas bioativas. Dentre as espécies estudadas, a *Moringa oleifera* Lam. tem despertado interesse devido ao seu amplo espectro de propriedades antimicrobianas, atribuído à presença de metabólitos secundários com capacidade de mimetizar ou inibir funções celulares essenciais em patógenos (ALMEIDA, 2018). Diante disso, a triagem virtual de compostos derivados dessa planta apresenta-se como uma estratégia viável e de baixo custo para a identificação de novos inibidores potenciais contra alvos enzimáticos de *Candida auris*.

Para superar as limitações do isolamento fitoquímico clássico guiado por ensaios biológicos às cegas — processo historicamente longo, de alto custo e baixo rendimento —, o planejamento de fármacos assistido por computador (CADD) tem se consolidado como uma estratégia indispensável (MACHADO, 2011; FONTES et al., 2025). Entre as ferramentas computacionais disponíveis, a metodologia de acoplamento molecular (*molecular docking*) destaca-se ao prever a orientação geométrica ideal e a afinidade termodinâmica entre um ligante (fitoquímico) e um receptor biológico (proteína-alvo) (MACHADO, 2011; CHINOMSO et al., 2023). Embora o *docking* molecular não seja uma metodologia recente na pesquisa farmacêutica, tendo suas bases estabelecidas há décadas, a técnica vem experimentando uma visibilidade e um refinamento sem precedentes nos últimos anos (AMACHREE et al., 2023).

Esse crescimento recente é impulsionado pelo avanço do poder de processamento computacional, pelo desenvolvimento de algoritmos de alta precisão (como o AutoDock Vina) e pela rápida expansão de bancos de dados estruturais como o *Protein Data Bank* (PDB) (FONTES et al., 2025). Assim, a triagem virtual (*virtual screening*) de grandes bibliotecas digitais de compostos vegetais atua como um filtro racional robusto, otimizando investimentos e direcionando de forma assertiva os

ensaios experimentais subsequentes de bancada. Estudos fitoquímicos indicam que os extratos de sua casca possuem uma alta concentração de compostos fenólicos, majoritariamente taninos condensados e flavonoides, os quais exibem propriedades antimicrobianas robustas (RIBEIRO, 2018). Embora o potencial terapêutico desta espécie seja amplamente documentado, o mecanismo molecular exato pelo qual seus constituintes químicos interagem e inibem alvos proteicos cruciais em patógenos emergentes, como o *C. auris*, permanece lacunar. Nesse cenário, o emprego de ferramentas de acoplamento molecular (molecular docking) torna-se fundamental para elucidar a afinidade e o modo de ligação desses fitocompostos no sítio ativo do fungo.

Adicionalmente, a espécie *Turnera subulata* Sm. (Turneraceae), popularmente conhecida como xanana ou chanana, desponta como uma matriz biológica de elevado interesse biotecnológico. Investigações fitoquímicas e biológicas revelam que os extratos desta planta possuem expressiva concentração de alcaloides e flavonoides, metabólitos associados a promissoras atividades antimicrobianas e a um seguro perfil de baixa toxicidade celular (SILVA, 2012). Diante do desafio terapêutico imposto pelo *Candida auris*, o mapeamento computacional dos fitocompostos da *T. subulata* via acoplamento molecular permite explorar a afinidade eletrônica e esotérica dessas moléculas no sítio ativo do patógeno, fornecendo bases teóricas para o design de novos agentes terapêuticos.

Além disso, a *B. pinnata* tem sido utilizada tradicionalmente em diversas regiões do mundo para tratar problemas de saúde. De acordo com (SARAPH et al. 2017). Por isso, a mesma tem sido alvo de diversos estudos científicos que buscam comprovar seus benefícios para a saúde e seu potencial como fonte de remédios na indústria farmacêutica.

Até um medicamento chegar ao mercado exige muitos testes, é um processo longo e caro. Contudo, ao passar do tempo e com a evolução da tecnologia, a indústria farmacêutica vem passando por grandes renovações e se moldando dentro desse ciberespaço onde, usando a técnica de docagem molecular, podemos diminuir o tempo de espera e os custos. Essa abordagem computacional reduz significativamente os custos e o tempo necessários para a seleção de candidatos promissores, podendo ser validada posteriormente por ensaios *in vitro* e *in vivo* (GOMES et al., 2022). Nesse contexto, a busca por novos compostos antifúngicos de origem vegetal representa uma estratégia promissora.

O Bioma do Baixo Parnaíba, localizado no Maranhão, abriga uma diversidade flora com potencial bioativo ainda pouco explorado (SILVA et al., 2020). Estudos etnobotânicos têm demonstrado que plantas dessa região são utilizadas pela população local no tratamento de infecções fúngicas e bacterianas, o que justifica a investigação de seus compostos metabólitos secundários (OLIVEIRA et al., 2019). Diante do exposto, o presente trabalho tem como objetivo geral avaliar, por meio de simulações de acoplamento molecular (*in silico*), o potencial inibitório de metabólitos secundários bioativos de plantas amplamente encontradas no Baixo Parnaíba frente à enzima diidrofolato redutase (DHFR) de *Candida auris* (PDB ID: 8CRH), visando identificar novos protótipos de agentes antifúngicos.

2. OBJETIVOS

Objetivo Geral

- Avaliar, por meio de ferramentas computacionais (*in silico*), o potencial antifúngico de metabólitos secundários presentes em plantas nativas da região do Baixo Parnaíba frente à enzima *diidrofolato redutase* (DHFR) do fungo emergente *Candida auris*.

Objetivos Específicos

- Selecionar os metabólitos secundários da flora do Baixo Parnaíba e realizar a sua otimização geométrica utilizando cálculos de química quântica baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT);
- Executar ensaios de acoplamento molecular (*molecular docking*) para prever a afinidade de ligação, as energias livres (ΔG) e os modos de interação dos ligantes com o sítio ativo da enzima *diidrofolato redutase* (DHFR) de *Candida auris*;
- Predizer o perfil farmacocinético e os parâmetros de toxicidade (*in silico*) das moléculas selecionadas através de propriedades ADME-Tox.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Quanto ao Histórico e Dados

O micro-organismo denominado *Candida auris* consiste em uma levedura ascomicética nova isolada primeiramente a partir do conduto auditivo de paciente no Japão (SATO et al., 2009). Estudos epidemiológicos subsequentes demonstraram que esse patógeno fúngico emergente apresentou uma rápida disseminação global, sendo caracterizado por uma divisão filogenética clara em diferentes dados geográficos ou clados estruturados (LIONAKIS; CHOWDHARY, 2024).

Esses grupos genéticos específicos emergiram de maneira simultânea em territórios continentais distintos, o que desafiou as barreiras de controle sanitário internacional (JEFFERY-SMITH et al., 2018). A distribuição geográfica bem demarcada desses clados evidenciou a complexidade da vigilância em saúde bucal e hospitalar frente a esse novo cenário fúngico (SARIS; MEIS; VOSS, 2018).

Quanto ao Mecanismo de Resistência

O fungo *Candida auris* enquadra-se de forma preocupante na organização internacional de doenças e infecções emergentes em decorrência de sua severa letalidade hospitalar (LIONAKIS; CHOWDHARY, 2024). Essa levedura exibe um perfil de multirresistência intrínseca e adquirida contra as principais classes de antifúngicos comercialmente disponíveis no mercado de saúde (JEFFERY-SMITH et al., 2018).

Paralelamente, o patógeno apresenta uma alta plasticidade genômica que dita a manifestação de fenótipos persistentes e refratários aos tratamentos de primeira escolha (ELSHAFIE et al., 2023). Essa resistência sistêmica é agravada por falhas em rotinas laboratoriais convencionais que provocam um diagnóstico sistematicamente errado do fungo (SARIS; MEIS; VOSS, 2018).

Essa difícil identificação fenotípica imediata retarda o início da terapia apropriada para os pacientes internados, elevando substancialmente os índices de óbitos nosoconiais (LIONAKIS; CHOWDHARY, 2024). A combinação entre diagnóstico tardio e limitação terapêutica transforma essa levedura em um desafio epidemiológico sem precedentes na medicina moderna (ELSHAFIE et al., 2023).

Quanto a Persistência Ambiental

A capacidade de sobrevivência biológica da *Candida auris* está intimamente relacionada à sua expressiva tolerância a agentes desinfetantes e à sua persistência prolongada em superfícies hospitalares (SARIS; MEIS; VOSS, 2018). O micro-organismo consegue colonizar de forma eficiente a pele humana de pacientes e profissionais de saúde, agindo como fômite vivo (JEFFERY-SMITH et al., 2018).

Adicionalmente, ensaios biológicos demonstram uma virulência comparativa agressiva e mecanismos de transição morfológica hereditária induzidos pela passagem interna em tecidos de mamíferos (FAKHIM et al., 2018; YUE et al., 2018). Essa alteração fenotípica e estrutural está diretamente vinculada à capacidade adaptativa que o fungo exibe sob estresse celular (ELSHAFIE et al., 2023).

Esse dinamismo celular atua de forma sinérgica com a habilidade do fungo em consolidar biofilmes densos e manter contaminações ambientais perenes em instalações médicas (YUE et al., 2018). Desse modo, o patógeno consegue resistir à dessecação e à higienização padrão, perpetuando surtos em ambiente nosocomial (ELSHAFIE et al., 2023).

Quanto ao Alvo Enzimático (DHFR)

A enzima diidrofolato redutase (DHFR) constitui um componente biológico vital para o metabolismo de nucleotídeos e a sobrevivência celular de patógenos fúngicos humanos (DeJARNETTE et al., 2020). Desse modo, o bloqueio catalítico da DHFR impede a replicação correta do DNA celular, caracterizando-a como um alvo molecular perfeitamente válido (RAIMONDI et al., 2019).

A elucidação recente da estrutura cristalográfica tridimensional da DHFR na espécie *Candida auris* revelou sítios de ligação altamente específicos e conservados (KIRKMAN et al., 2023). Essa caracterização teórica molecular justifica por que essa enzima específica desponta como a melhor escolha estrutural para guiar o desenho de novos inibidores farmacológicos (KIRKMAN et al., 2023).

Nesse sentido, a aplicação de ferramentas de acoplamento molecular (*molecular docking*) direcionadas à DHFR de *Candida auris* tem se consolidado como uma estratégia

robusta para a triagem virtual (*virtual screening*) de novos compostos terapêuticos. Estudos recentes de docagem molecular aplicada demonstraram que fitocompostos específicos, tais como os esteroides constituintes ergosterol e lanosterol, exibem interações eletrostáticas e hidrofóbicas estáveis ao interagir com receptores celulares biológicos em simulações estruturais. Esses estudos de *docking* anteriores evidenciam ótimos valores de energia livre mínimos (ΔG) e um acoplamento estérico favorável no sítio ativo da enzima fúngica, corroborando a relevância de investigar o potencial inibidor de metabólitos secundários contra alvos proteicos de patógenos emergentes, servindo de base teórica para o direcionamento de ensaios biológicos futuros (SILVA et al., 2024; LUZ, 2021; NUNES, 2022).

Quanto aos Metabólitos secundários

Os metabólitos secundários vegetais constituem produtos do metabolismo adaptativo que não estão diretamente ligados ao crescimento básico da planta, mas atuam na sua defesa química (LUZ, 2021). Essas substâncias orgânicas complexas apresentam um amplo espectro de propriedades farmacológicas voltadas para a inibição de agentes patogênicos (RODRÍGUEZ et al., 2011).

Classes específicas como os terpenos, flavonoides, taninos e alcaloides destacam-se frequentemente por manifestar atividades antimicrobianas e antifúngicas diretas e pronunciadas (RORATO, 2013). Esses componentes químicos conseguem desestruturar membranas plasmáticas ou inibir proteínas essenciais de micro-organismos que evadem os tratamentos sintéticos convencionais (PRASAD et al., 2012).

Quanto ao Contexto Regional

A vegetação presente na região do Baixo Parnaíba maranhense caracteriza-se por uma expressiva biodiversidade e por sofrer impactos socioespaciais decorrentes da expansão da silvicultura local (CORREIA BOTELHO, 2021). Essa biomassa regional abriga uma flora rica que atua como fonte essencial de recursos ecológicos e medicinais (SELBACH, 2008).

Historicamente, as populações rurais locais mantêm um consolidado uso etnobotânico tradicional dessa flora regional para o tratamento primário de infecções diversas (ROSA MIRANDA, 2019). A triagem de espécies vegetais de uso popular em

municípios dessa microrregião reforça cientificamente o potencial terapêutico dessa biodiversidade (DE OLIVEIRA et al., 2016).

Moringa oleífera Lam

A espécie vegetal *Moringa oleífera* Lam. é amplamente reconhecida na literatura científica global em virtude de suas múltiplas propriedades nutricionais, fitoterápicas e baixa toxicidade geral (DE ALMEIDA, 2018). Suas folhas concentram uma grande diversidade de compostos ativos que desencadeiam respostas biológicas benéficas à saúde (DANTAS et al., 2022).

Estudos fitoquímicos indicam que os extratos obtidos dessa planta possuem uma robusta ação antimicrobiana e protetora contra diferentes linhagens de patógenos (DE ALMEIDA, 2018). Essa capacidade de inibição celular valida o interesse acadêmico no isolamento de suas moléculas bioativas para o desenvolvimento farmacêutico (DANTAS et al., 2022).

Myracrodruon urundeuva

A *Myracrodruon urundeuva*, popularmente conhecida na região Nordeste como aroeira-do-sertão, destaca-se tradicionalmente por suas potentes ações farmacológicas anti-inflamatórias e cicatrizantes (LOURENÇO, Tese). Os extratos obtidos de suas cascas possuem alta concentração de metabólitos secundários como os taninos (RORATO, 2013).

Pesquisas direcionadas à investigação química demonstraram que essa planta exibe propriedades antifúngicas específicas e eficazes sobre diferentes cepas pertencentes ao gênero *Candida* (RORATO, 2013). O potencial de inibição biológica dessa espécie consolida seu uso como alternativa viável contra leveduras oportunistas (LOURENÇO, Tese).

Bryophyllum pinnata

A espécie *Bryophyllum pinnata* apresenta uma rica composição química constituída por alcaloides, flavonoides e esteroides com relevância terapêutica descrita

(RODRÍGUEZ et al., 2011). Ensaios farmacognósticos comprovam que seus extratos polares exercem atividade antibacteriana e antifúngica marcante (PRASAD et al., 2012).

Essa planta medicinal é amplamente empregada na medicina tradicional devido às suas comprovadas ações biológicas protetoras e cicatrizantes em tecidos lesionados (RODRÍGUEZ et al., 2011). O mapeamento de suas moléculas fornece subsídios teóricos fundamentais para a investigação de novos agentes terapêuticos purificados (PRASAD et al., 2012).

Turnera subulata xanana

A planta *Turnera subulata*, comumente denominada xanana, possui ampla distribuição e ocorrência registrada no território brasileiro como uma importante planta medicinal (NUNES, 2022). O perfil fitoquímico dessa espécie revela potencial terapêutico voltado ao combate de processos infecciosos e desordens metabólicas crônicas (LUZ, 2021).

Estudos avançados de acoplamento molecular virtual demonstraram que fitocompostos específicos presentes nessa planta exibem interações eletrostáticas e hidrofóbicas estáveis (SILVA et al., 2018). Moléculas isoladas de seus extratos orgânicos revelaram afinidades energéticas promissoras ao interagir com receptores celulares biológicos em simulações estruturais (LUZ, 2021).

Dentre essas moléculas, os esteroides constituintes ergosterol e lanosterol apresentaram ótimos valores de energia livre mínimos e acoplamento estérico favorável no sítio ativo (SILVA et al., 2018). Essa validação teórica corrobora a relevância de investigar o potencial inibidor de seus metabólitos contra alvos proteicos de patógenos (NUNES, 2022).

Quanto a Evolução de Indústria Farmacêutica

O desenvolvimento histórico de novas entidades moleculares pela indústria farmacêutica convencional esteve tradicionalmente atrelado a métodos empíricos baseados em testes biológicos às cegas (MACHADO, 2011). Esse fluxo operacional clássico resulta em demandas temporais excessivas e custos financeiros proibitivos para os laboratórios (FONTES et al., 2025).

A transição desse modelo industrial clássico para plataformas tecnológicas modernas foi impulsionada pela introdução do planejamento de fármacos assistido por computador (CADD) (AMACHREE et al., 2023). A tecnologia otimizou sistematicamente o espaço de pesquisa ao substituir a triagem aleatória por simulações racionais de alvos farmacológicos (MACHADO, 2011).

Essa abordagem computacional acelerou a identificação de hits moleculares promissores com propriedades farmacocinéticas otimizadas (AMACHREE et al., 2023). O emprego dessas ferramentas minimiza os gargalos práticos e otimiza investimentos, direcionando os testes sintéticos e os ensaios biológicos laboratoriais subsequentes (FONTES et al., 2025).

Quanto a Docagem Molecular

A técnica computacional de docagem molecular consiste em uma metodologia preditiva que visa simular a orientação geométrica ideal estabelecida entre um ligante e um receptor (MACHADO, 2011). Os algoritmos computacionais avaliam sistematicamente as múltiplas conformações espaciais possíveis assumidas pela molécula (FONTES et al., 2025).

Esse processo estatístico e matemático busca modelar o comportamento dinâmico e prever com exatidão o encaixe tridimensional estável (CHINOMSO et al., 2023). O programa simula o comportamento biofísico que ocorreria na cavidade catalítica ativa do receptor em condições experimentais (MACHADO, 2011).

Dessa forma, a ferramenta computacional permite mapear detalhadamente a complementaridade conformacional existente entre os compostos triados e os alvos enzimáticos de interesse (FONTES et al., 2025). Essa metodologia virtual atua como um filtro robusto na seleção de novos candidatos terapêuticos (CHINOMSO et al., 2023).

Quanto a Energia Livre de Ligação

Os valores preditos de afinidade eletrônica resultantes das simulações de acoplamento molecular são expressos físico-quimicamente sob a unidade de medida em kcal/mol (MACHADO, 2011). No contexto termodinâmico, valores de energia livre

significativamente negativos sinalizam uma maior estabilidade e afinidade espontânea do complexo (FONTES et al., 2025).

A geração dessas pontuações energéticas baixas indica que a interação intermolecular mimetizada ocorre com gasto energético mínimo e alta complementaridade estrutural (CHINOMSO et al., 2023). Em contrapartida, escores positivos refletem repulsão eletrostática ou ausência completa de encaixe geométrico (MACHADO, 2011).

A triagem matemática rigorosa desses parâmetros de afinidade permite discriminar e ranquear os compostos vegetais mais eficientes (FONTES et al., 2025). Essa filtragem termodinâmica racional reduz de forma substancial o número de falsos positivos que seriam levados para a bancada (CHINOMSO et al., 2023).

Quanto as Forças de Interação molecular

A estabilidade termodinâmica interna observada no complexo receptor-ligante é mantida por meio de interações e forças intermoleculares de natureza não covalente (MACHADO, 2011). Essas forças envolvem o estabelecimento direcionado de pontes de hidrogênio e contribuições eletrostáticas na cavidade proteica (FONTES et al., 2025).

Simultaneamente, as interações de van der Waals e contatos hidrofóbicos desempenham papel crucial na ancoragem de porções apolares do fitocomposto (CHINOMSO et al., 2023). Esse conjunto de ligações fracas, quando atuando de forma cooperativa, determina a eficácia mecânica do inibidor (MACHADO, 2011).

O mapeamento tridimensional detalhado dessas forças físicas revela os resíduos de aminoácidos específicos envolvidos na estabilização do ligante no sítio ativo (FONTES et al., 2025). Essa análise fina fornece a base conceitual para o desenho racional de antifúngicos altamente seletivos (CHINOMSO et al., 2023).

4. METODOLOGIA

A presente pesquisa empregou abordagens computacionais de química medicinal para avaliar o potencial de compostos naturais originários de plantas do Baixo Parnaíba (Maranhão/Piauí) como inibidores da *diidrofolato redutase* (DHFR) de *Candida auris* (PDB 8CRH).

4.1 Obtenção da Estrutura Proteica e Validação do Protocolo

A estrutura tridimensional da proteína-alvo diidrofolato redutase (DHFR) de *Candida auris* foi obtida a partir do banco de dados biológicos *Protein Data Bank* (PDB), sob o código de acesso 8CRH. O sítio catalítico ativo foi definido tendo como referência espacial a localização do ligante co-cristalizado de controle, o composto raltitrexede (VIL).

Para averiguar a confiabilidade e reprodutibilidade do protocolo de acoplamento molecular, realizou-se o ensaio de redocking do ligante nativo (VIL) no sítio de ligação da enzima. Os cálculos matemáticos para determinação do desvio quadrático médio (RMSD — *Root Mean Square Deviation*) e a sobreposição tridimensional das poses (cristalográfica versus predita) foram executados por meio do programa UCSF Chimera (v. 1.16). O valor obtido para o RMSD foi de 0,34 Å, o qual valida o protocolo de docking, visto que se situa significativamente abaixo do limite de tolerância metodológica de 2,0 Å exigido pela literatura científica para consolidar previsões geométricas fidedignas.

4.2 Preparação da Proteína e dos Ligantes

A proteína foi preparada de forma a simular condições fisiológicas, com remoção de moléculas de água e íons não essenciais, adição de hidrogênios polares e cálculo das cargas parciais utilizando o método Gasteiger. Essa preparação é fundamental para uma correta descrição das interações eletrostáticas e de hidrogênio durante o docking.

Os compostos naturais das plantas *Moringa oleifera*, *Myracrodruon urundeuva*, *Bryophyllum pinnata* e *Turnera subulata xanana* foram obtidos a partir de buscas bibliográficas e do banco de dados *PubChem*. As estruturas foram submetidas à otimização geométrica por meio de cálculos quânticos baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT), utilizando o funcional B3LYP e o conjunto

de base 6-311++G (d,p) no programa Gaussian 09. Essa etapa foi realizada para obter geometrias mais realistas e energeticamente favoráveis dos ligantes, aumentando a confiabilidade das simulações subsequentes.

4.3 Simulações de Docagem Molecular

As simulações de acoplamento receptor-ligante foram processadas utilizando-se o algoritmo **AutoDock Vina** (v. 1.1.2). Para delimitar a região de busca e varredura rotacional dos fitocompostos na cavidade catalítica da DHFR (PDB 8CRH), uma caixa de grade tridimensional (*grid box*) foi centralizada de forma precisa no sítio ativo da proteína a partir das seguintes coordenadas espaciais de ancoragem obtidas do arquivo de configuração do sistema:

center_x = -17,525

center_y = -9,736

center_z = -14,475

As dimensões volumétricas da referida caixa de busca foram estabelecidas com um volume de 20 X 20 X 20 Å (x, y e z, respectivamente), com espaçamento padrão de grade de 1,0 Å. A fim de viabilizar uma exploração rigorosa de todos os graus de liberdade rotacionais dos ligantes fitoquímicos, o parâmetro de exaustividade da busca (*exhaustiveness*) foi configurado em 8.

Para cada um dos fitocompostos inseridos na triagem, determinou-se a geração máxima de até 9 poses estruturais distintas de acoplamento (*num_modes*). Os complexos resultantes foram automaticamente triados e ordenados em escala decrescente de afinidade termodinâmica, adotando-se como critério principal a energia livre de ligação (ΔG_{bind}), quantificada em kcal/mol, permitindo a identificação da viabilidade biotecnológica do ensaio computacional frente ao alvo terapêutico estudado.

4.4 Análise das Interações Moleculares

As interações entre os melhores ligantes e a proteína foram analisadas em duas dimensões por meio do LigPlot+, software que permite a visualização clara de ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas, facilitando a compreensão dos mecanismos de ligação.

As representações tridimensionais dos complexos foram geradas no UCSF Chimera, permitindo a análise visual da orientação e acomodação dos ligantes no sítio ativo, bem como a identificação de resíduos-chave envolvidos nas interações.

Adicionalmente, para os compostos com melhor desempenho, foram calculados mapas de densidade eletrônica e superfícies moleculares no GaussView 6.0, a fim de avaliar a distribuição de carga e as regiões potencialmente reativas das moléculas.

4.5 Tratamento de Dados e Análise Estatística

Os dados termodinâmicos brutos referentes às afinidades eletrônicas (ΔG_{bind} em kcal/mol) obtidos ao término das rodadas de docking molecular para as substâncias vegetais foram organizados, tabulados e processados eletronicamente no software Microsoft Excel.

A análise quimiométrica fundamentou-se em abordagens de estatística descritiva, sendo aplicadas funções matemáticas para determinar medidas de tendência central e de dispersão (como médias aritméticas e desvios-padrão) para os escores de afinidade das moléculas pertencentes a cada espécie botânica investigada (*Moringa oleifera*, *Myracrodruon urundeuva*, *Bryophyllum pinnata* e *Turnera subulata*). Posteriormente, os metabólitos secundários foram submetidos a um ranqueamento comparativo sistemático baseado em critérios de corte de energia livre de ligação (ΔG_{bind} mais negativos), visando a seleção prioritária das estruturas com melhor complementaridade e afinidade frente ao receptor fúngico de *Candida auris*.

5. RESULTADOS

A triagem virtual por acoplamento molecular (*screening in silico*) dos 184 fitoquímicos distribuídos entre as quatro espécies vegetais do bioma do Baixo Parnaíba (*Moringa oleifera*, *Myracrodruon urundeuva*, *Bryophyllum pinnata* e *Turnera subulata*) revelou perfis distintos de afinidade termodinâmica frente à enzima diidrofolato redutase (DHFR) de *Candida auris* (PDB ID: 8CRH).

Os valores de energia livre de ligação (ΔG_{bing}) permitiram discriminar a capacidade de ancoragem molecular de cada constituinte químico no sítio ativo do receptor fúngico. De forma geral, os constituintes de natureza esteroideal e flavonoide apresentaram os escores energéticos mais favoráveis e promissores de todo o estudo. Para sintetizar e facilitar a visualização comparativa dos dados mais expressivos obtidos entre as diferentes espécies botânicas investigadas, a Tabela 1 reúne os melhores ligantes isolados de cada planta com seus respectivos parâmetros de acoplamento.

Tabela 1: Resumo dos fitoquímicos com maior afinidade termodinâmica frente à DHFR de *Candida auris* por espécie vegetal.

Espécie Vegetal	Compostos Selecionado	Classe Química	Energia de Ligação (ΔG em kcal/mol)	Tipo Principal de Interação
<i>Moringa oleifera</i>	Ergosterol	Esteróide	-9,5	Hidrofóbica
<i>Moringa oleifera</i>	Brassicasterol	Esteróide	-9,3	Hidrofóbica
<i>Bryophyllum pinnata</i> / <i>Moringa oleifera</i>	Rutin	Flavanoide	-8,9	Pontes de Hidrogênio
<i>Myracrodruon urundeuva</i>	Friedelin	triterpeno	-8,7	Hidrofóbica
<i>Turnera subulata</i>	Glutinol	triterpeno	-8,5	Hidrofóbica

5.1 Afinidade molecular dos compostos de *Moringa oleifera*

Tabela 2: parâmetros de afinidade molecular realizados através do método vina em ΔG_{bind} (kcal/mol-1) entre os constituintes químicos da planta *Moringa oleifera* com a proteína 8CRH da *Candida auris*.

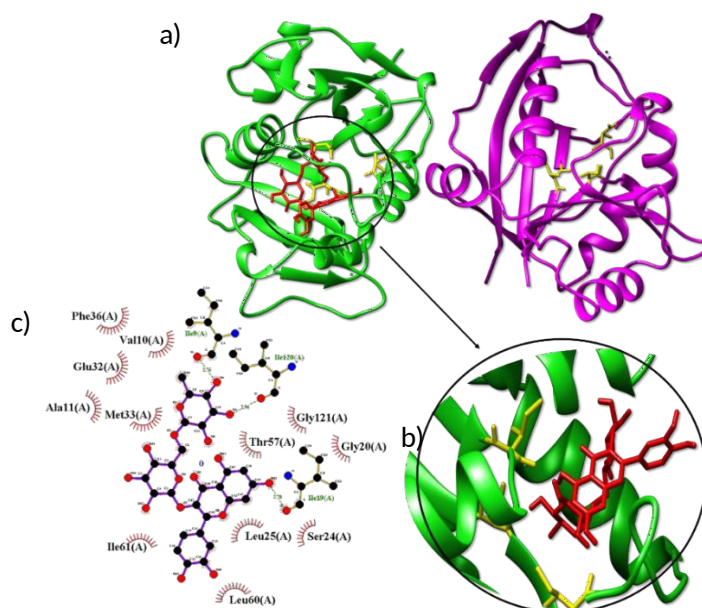
Nº	Compostos	Energia de ligação	Nº	Compostos	Energia de ligação
1	2_2_dimethyl_1_pentanol	-4.1	32	histidina	-4.9
2	2_furancarboxaldehyde	-3.7	33	isoleucina	-4.7
3	3_4_dimethyl_2_hexanol	-4.6	34	isoquercetrina	-8.4
4	4_methyl_2_3_hexadien_1_ol	-4.1	35	Isorhamnetin	-7.7
5	acido_aspartico	-4.2	36	kaempferol	-7.7
6	acido_clorogenico	-7.7	37	leucina	-4.6
7	acido_glutamico	-4.4	38	linalool	-5.6
8	acido_laurico	-4.9	39	lisina	-4.7
9	acido_linolenico	-5.7	40	luteina	19.2
10	acido_miristico	-5.1	41	Luteolina	-7.7
11	acido_oleico	-5.8	42	malonic_acid	-3.9
12	acido_palmitico	-5.4	43	metionina	-4.1
13	Alanina	-3.6	44	miricetina	-7.5
14	Apigenin	-7.7	45	niazin	-7.2
15	Arginina	-5.0	46	niazirina	-7.1
16	Brassicasterol	-9.3	47	pentadecanol	-4.9
17	b_sitosterol	-8.5	48	phenylvaleric_acid	-5.9
18	Caffeic_acid	-5.9	49	prolina	-4.2
19	Campestanol	-8.5	50	quercetin	-7.6
20	Campesterol	-8.2	51	quinic_acid	-5.4
21	Catechin	-7.2	52	rutin	-8.9
22	Cisteina	-3.5	53	serina	-3.9
23	Clerosterol	-8.4	54	stigmastanol	-7.6
24	Ellagic_acid	-8.0	55	stigmasterol	-8.5
25	Epicatechin	-7.5	56	timol	-6.0

26	Ergosterol	-9.5	57	treonina	-4.4
27	Espatulenol	-7.3	58	trigonelline	-4.8
28	ferulic_acid	-6.1	59	triptofano	-6.7
29	Geraniol	-5.3	60	valina	-4.5
30	Glicina	-3.2	61	zeatina	-5.8
31	Glucomoringin	-8.0			

A triagem virtual dos 61 fitocompostos de *M. oleifera* revelou um perfil promissor de interação com a DHFR de *C. auris*. Os resultados de ancoragem demonstraram uma ampla variação de afinidade, destacando-se três compostos majoritários com expressiva capacidade inibidora teórica: o Ergosterol ($\Delta G = -9,5$ kcal/mol), o Brassicasterol ($\Delta G = -9,3$ kcal/mol) e a Rutin ($\Delta G = -8,9$ kcal/mol).

Esses valores significativamente negativos indicam que o acoplamento molecular ocorre com gasto energético mínimo, sugerindo estabilidade termodinâmica. A forte afinidade observada para compostos esteroidais (como o ergosterol e o brassicasterol) indica que a cavidade catalítica da DHFR de *C. auris* possui subsítios hidrofóbicos compatíveis com núcleos estruturais volumosos e apolares, favorecendo interações de van der Waals estáveis. Adicionalmente, a rutina, que é um flavonoide glicosilado, se destaca pela rica presença de grupos hidroxila ($-OH$), permitindo a formação de pontes de hidrogênio direcionadas com os aminoácidos polares da cavidade enzimática, o que estabiliza ainda mais o complexo.

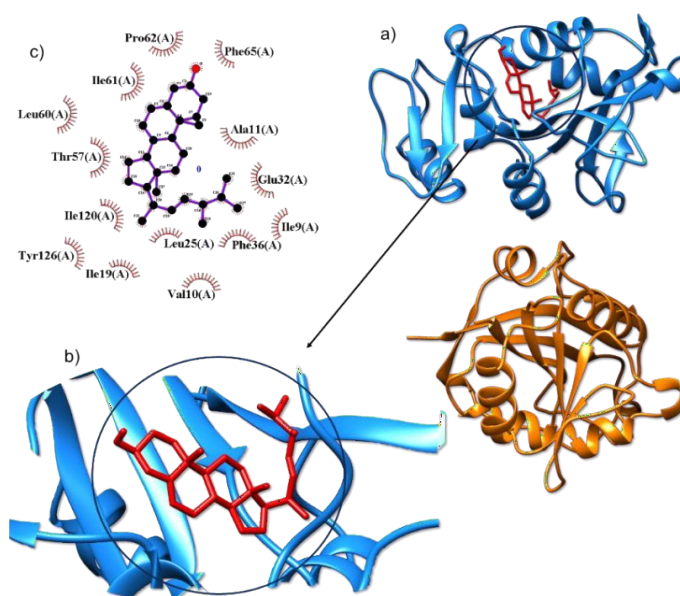
Figura 1: Complexo Rutin com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (verde, limão, violeta) e ligante (vermelho). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) e ligações hidrofóbicas



Fonte: autoria própria

O componente químico Rutin gerou uma energia de ligação no sítio ativo de - 8.9 Kcal.mol, que possibilitou identificar este composto presente tanto na *Moringa oleifera* quanto na *B. pinnata*, onde apresenta um potencial inibidor e isolar para uma possível substância terapêutica contra a *Candida auris*. É fundamental que sejam feitos mais estudos adicionais para validar experimentalmente essas interações identificadas pelo Docking, em que os próximos passos é comprovar, por meio de otimização do composto, a eficácia do mesmo com este complexo.

Figura 2: complexo Brassicasterol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (azul,laranja) e ligante (vermelho). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligação hidrofóbica (vermelho).



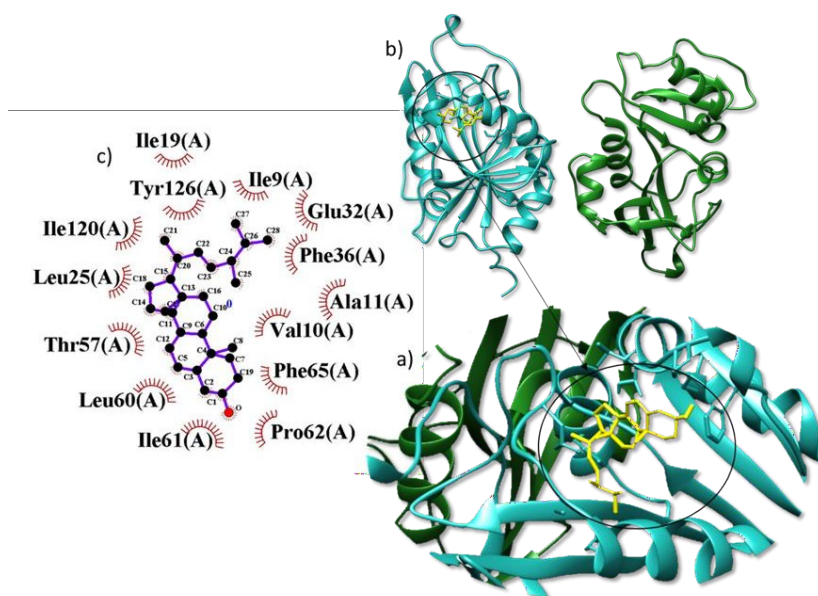
Fonte: autoria própria

O atracamento deste complexo (figura 02), gerou um encaixe cúbico de -9.3 kcal/mol, sendo a segunda melhor ligação entre todos os docking. Essa interação da região do aminoácido gerou apenas aminoácidos por ligações hidrofóbicas, sendo Pro63, Phe65, Ala11, Glu32, Ile9, Phe36, Leu25, Val10, Ile19, Tyr126, Ile120, Thr57, Leu60, Ile61.

Em seguida, destaca-se o complexo promissor formado com o Ergosterol, que apresentou a menor energia de ligação (-9.5 kcal/mol) entre todos os acoplamentos realizados. Esse encaixe tridimensional e seu respectivo diagrama de interações podem ser visualizados na (Figura 3). Sabendo que o composto é um flavonol glicosídico pertencente a uma importante classe de flavonoides, sendo extensamente encontrados na natureza, em frutas, vegetais e bebidas como chá e vinho.

Pouco se sabe sobre a farmacocinética e biodisponibilidade da rutina, e estes mecanismos tem sido foco de muita controvérsia. Apesar disso, a Rutina apresenta grande importância terapêutica por melhorar a resistência e permeabilidade dos vasos capilares, atividades antioxidante, anti-inflamatória, anticarcinogênica dentre outras.

Figura 3: Complexo Ergosterol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (verde, ciano) e ligante (amarelo). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligação hidrofóbica (vermelho).



Fonte. Autoria própria

Esses dados teóricos encontram respaldo na literatura fitoquímica da espécie, uma vez que os extratos de suas folhas concentram metabólitos capazes de desencadear respostas biológicas antimicrobianas robustas e protetoras (ANWAR et al., 2007; DE ALMEIDA, 2018; DANTAS et al., 2022). O uso de ferramentas *in silico* para avaliar os constituintes da *Moringa oleifera* reforça a viabilidade biotecnológica de triagens virtuais direcionadas a alvos terapêuticos complexos (SOUZA et al., 2023).

5.2 Afinidade Molecular dos Compostos de *Myracrodruon urundeuva*

Dando continuidade às triagens, a proteína 8CRH foi acoplada aos ligantes da aroeira-do-sertão para mapear as melhores energias de afinidade. Os parâmetros termodinâmicos calculados para essa espécie estão reunidos na (tabela 2).

Tabela 1: parâmetros de afinidade molecular realizados através do método vina em ΔG_{bind} (kcal/mol-1) entre os constituintes químicos da planta *Myracrodruon urundeuva* com a proteína 8CRH da *Candida auris*.

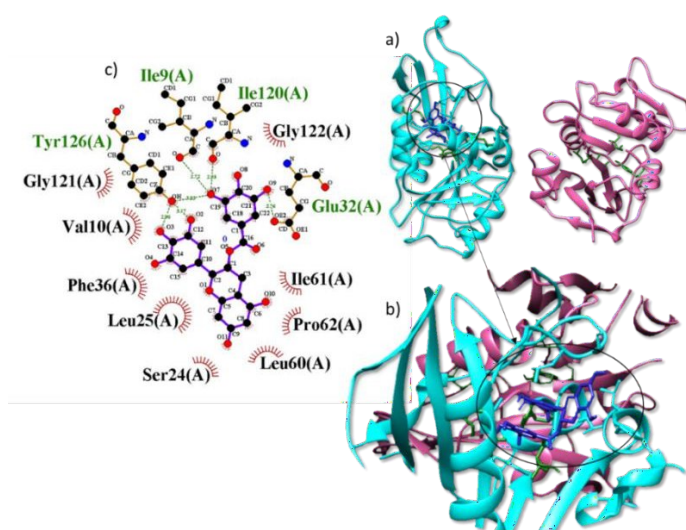
Nº	Compostos	Energia de ligação	Nº	Compostos	Energia de ligação
1	3_cerene	-5.7	16	Feruloyl_D_quinic_acid	-7.6
2	4_hidroxi_N_metilprolina	-4.7	17	Gallic_acid	-5.5
3	4_p_coumaroylq	-7.6	18	Galocatechi	-7.2
4	Agathisflavone	-7.6	19	Galocatechin_gallate	-8.8
5	Alpha_pinene	-5.6	20	Galloylquinic_acid	-7.5
6	Alpha_terpineol	-6.1	21	Germacrene_b	-7.4
7	Apathulenol	-7.2	22	Limonene	-5.7
8	Aromadendrin	-7.6	23	Linalool	-5.6
9	Beta_ocimene	-5.3	24	Methyl_gallate_5	-5.6
10	Beta_pinene	-5.5	25	Myrcene	-5.1
11	Beta_sitosterol	-7.6	26	Nerolidol	-6.6
12	Caryophyllene	-7.2	27	Piperidinona	-4.2
13	Cholorogenic_acid	-7.7	28	Quercetin	-7.6
14	Cryptochlorogen_acid	-7.6	29	Quinic_acid	-5.4
15	Eugenol	-5.8	30	Sylvestrene	-5.6

Para a *Myracrodruon urundeuva* (aroeira-do-sertão), foram avaliados 30 ligantes. Ao contrário do comportamento multifacetado da *M. oleifera*, a triagem virtual da aroeira revelou um perfil mais restrito frente ao alvo 8CRH, selecionando-se apenas um composto com estabilidade termodinâmica ideal dentro do critério de corte inferior a -8,0 kcal/mol: o *Galocatechin gallate* ($\Delta G = -8,8$ kcal/mol).

Os demais constituintes químicos listados, tais como o ácido gálico ($\Delta G = -5,5$ kcal/mol) e o ácido clorogênico ($\Delta G = -7,7$ kcal/mol), embora apresentem interações favoráveis, não atingiram o limiar estipulado para um forte potencial de ancoragem inibidora individual. O desempenho superior do Galato de galocatequina pode ser atribuído à sua complexidade molecular, que reúne múltiplos anéis aromáticos e porções fenólicas esterificadas, promovendo um encaixe geométrico e eletrônico satisfatório na fenda enzimática.

A interação entre o ligante galocatechin-gallate da planta *Myracrodruon urundeuva* e a proteína 8CRH (figura 4) ocorre através de uma ligação por ponte de hidrogênio, envolvendo resíduos específicos da proteína como Ile120, Tyr126, Ile9 e Glu32. Nesse contexto, o teste de interação realizado por docking molecular utilizando o programa AutoDock Vina resultou em uma energia de interação de -8.8 kcal/mol.

Figura 4: Complexo galocatechin-gallate com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (ciano, roxa) e ligante (azul). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) e ligações hidrofóbicas (vermelho).



Fonte. Autoria própria

Embora apenas um metabólito tenha se destacado isoladamente na simulação frente à DHFR, a literatura ressalta que os extratos de *M. urundeuva* possuem altas concentrações de compostos fenólicos com propriedades farmacológicas e biológicas robustas documentadas (OLIVEIRA et al., 2013). Isso sugere que o efeito antimicrobiano observado na medicina tradicional pode decorrer da ação sinérgica de múltiplos compostos ou atuar em alvos celulares distintos, como a integridade da membrana plasmática fúngica ou estresse oxidativo (RORATO, 2013; LOURENÇO, 2023).

5.3 Afinidade Molecular dos Compostos de *Bryophyllum pinnata*

Tabela 2: parâmetros de afinidade molecular realizados através do método vina em ΔG_{bind} (kcal/mol-1) entre os constituintes químicos da planta *Bryophyllum pinnata* com a proteína 8CRH da *Candida auris*.

Nº	Compostos	Energia de ligação	Nº	Compostos	Energia de ligação
1	1_Octen_3_OL	-4.5	35	Ferulic acid	-6.1
2	3_4_Epoxytetrahydrothiophene_1_dioxide	-3.8	36	Friedelin	-9.3
3	3_5_7_Pentahydroxyflavone	-7.3	37	Glutinol	-9.9
4	3_5_Dihydroxy_6methyl	-4.8	38	Isocitric_acid	-5.2
5	4_hydroxy_3_methoxy_cinnamic	-6.1	39	Isofucosterol	-8.5
6	4_Hydroxycinnamic_acid	-5.8	40	Isoquercitrin	-8.2
7	4 hydroxybenzoic acid	-5.2	41	Kaempferitrin	-7.6
8	Epicerosterol	-8.6	42	Kaempferol	-7.7
9	24r_Stigmast_5_enol	-9.0	43	Kaempferol_7_rhamnoside	-7.9
10	24s_Stigmast_25_enol	-8.2	44	Luteolin	-7.7
11	3_8_dimethoxy_4_5_7-trihydroxyflavonone	-7.7	45	Malic_acid	-4.3
12	Afzelin	-9.0	46	Myricitrin	-9.2
13	alpha_Amyrin	-9.4	47	Oleic_acid	-5.7
14	alpha_D_Glucopyranoside_methyl	-5.0	48	Oxalacetic_acid	-4.3

15	Apigenin	-7.7	49	Oxalic_acid	-3.5
16	Astragalin	-7.9	50	P_hydroxycinnamic_acid	-5.8
17	B_sitosterol	-8.7	51	Palmitic_acid	-5.2
18	Benzaldehyde	-4.6	52	Patuletin	-6.9
20	beta_Amyrin	-9.9	53	Phosphoenolpyruvate	-4.6
21	beta_Amyrin_acetate	-7.6	54	Protocatechuic acid	-5.4
22	Bryophyllin B	-7.8	55	Pseudo_taraxasterol	-9.6
23	Bryophyllin C	-7.4	56	Quercetin	-7.6
24	Bryophyllin_A	-7.5	57	quercetin3_O_glucuronide	-8.6
25	Bryotoxin A	-4.9	58	Quercitrin	-9.4
26	Bryotoxin_B	-7.4	59	Rutin	-8.9
27	Caffeic acid	-5.9	60	Stigmasterol	-9.0
28	Campesterol	-8.2	61	Succinic_acid	-4.1
29	Citric_acid	-5.4	62	Syringic acid	-5.6
30	Clerosterol	-7.5	63	Taraxerol	-10.5
31	Clionasterol	-8.9	64	Vanillic_acid	-5.5
32	Codisterol	-8.7	65	Y-taraxasterol	-10.6
33	Dillenetin	-7.7			
34	Diosmin	-8.2			

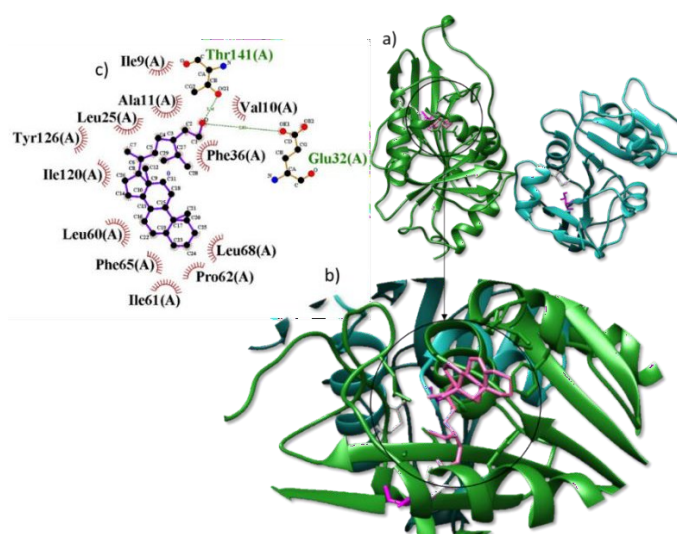
A triagem virtual envolvendo os 65 compostos da espécie *B. pinnata* (Santa Quitéria) revelou a maior densidade de moléculas promissoras em termos de afinidade termodinâmica. Foram selecionados 14 ligantes com excelentes parâmetros de acoplamento estérico e valores de energia livre de ligação altamente negativos. Entre os principais resultados, destacaram-se:

- *B*-Amyrin: $\Delta G = -9,9$ kcal/mol
- γ -taraxasterol: $\Delta G = -10,6$ kcal/mol
- Taraxerol: $\Delta G = -10,5$ kcal/mol
- Glutanol: $\Delta G = -9,9$ kcal/mol

- Paeudo-taraxasterol: $\Delta G = -9,6$ kcal/mol

Os compostos γ -taraxasterol e taraxerol apresentaram os valores de afinidade mais expressivos de toda a pesquisa, ultrapassando a barreira de -10,0 kcal/mol. Esses escores de energia livre extremamente baixos são fortes indicadores de uma complementaridade geométrica na cavidade catalítica ativa. Esses terpenos de alto peso molecular acomodam-se no sítio da DHFR maximizando contatos hidrofóbicos periféricos permanentes com os resíduos de aminoácidos apolares do receptor.

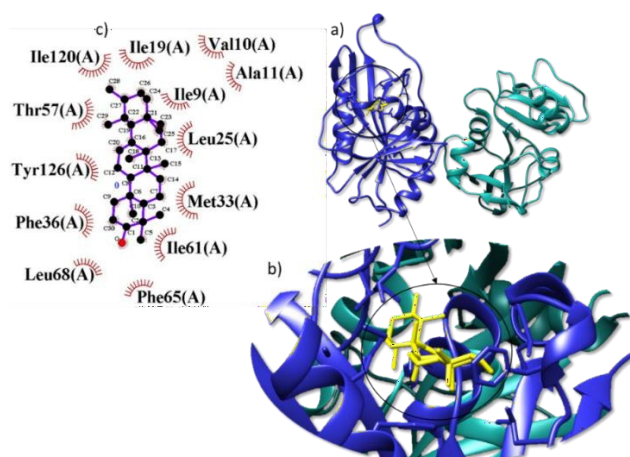
Figura 5: Complexo 24r_stigmast_5_enol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (verde, ciano) e ligante (rosa). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) ligações hidrofóbicas (vermelho).



Fonte. Autoria própria

Ao analisar os dados de ancoragem para esta espécie, destaca-se em primeiro lugar o composto 24r_stigmast_5_enol, que apresentou ótimos parâmetros de acoplamento. A sua conformação espacial e o encaixe tridimensional na cavidade receptora da proteína alvo pode ser visualizados na (Figura 5). Nota-se que, a arquitetura cíclica deste ligante se acomoda de forma ideal no sítio ativo, maximizando a área de contacto e justificando a excelente afinidade termodinâmica calculada para o complexo.

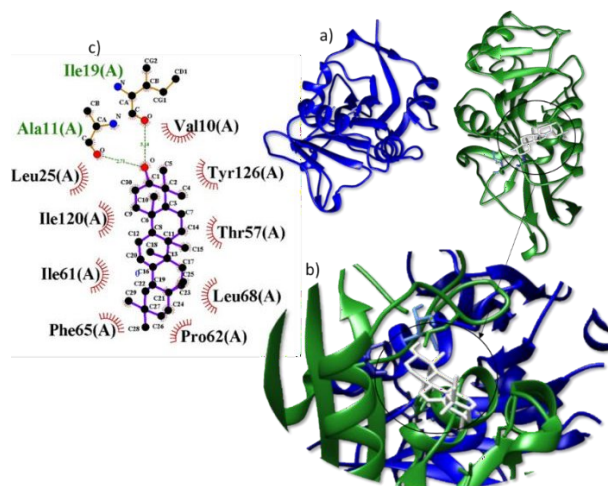
Figura 6: Complexo alpha_Amyrin com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (azul, ciano) e ligante (amarelo). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligações hidrofóbicas (vermelho).



Fonte. Autoria própria

Dando continuidade às análises, a (Figura 6) apresenta o acoplamento molecular envolvendo a alpha-Amyrin frente ao alvo biológico da *Candida auris*. O arranjo obtido revela que este constituinte consegue se posicionar de maneira muito favorável na fenda enzimática. Essa orientação permite que a molécula estabeleça interações de forte afinidade com os resíduos circundantes, consolidando-a como mais um componente promissor presente na Santa Quitéria.

Figura 7: Complexo beta_Amyrin com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (verde, azul) e ligante (Branco). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) ligações hidrofóbicas (vermelho).

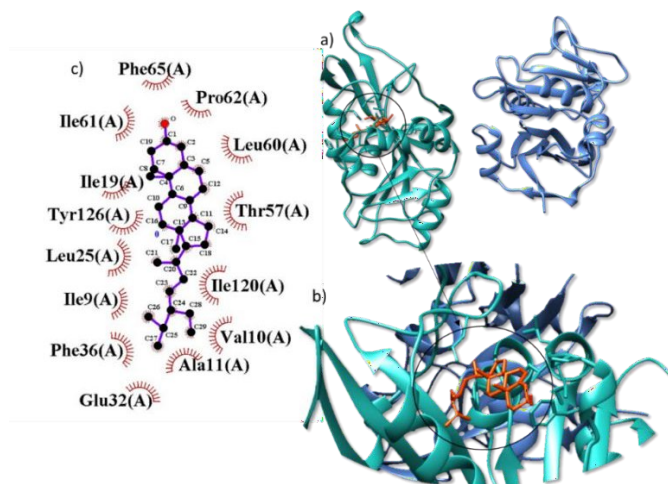


Fonte. Autoria própria

Logo em seguida, a (Figura 7) ilustra o complexo formado com a beta-Amyrin no sítio ativo da proteína fúngica. A disposição assumida por este triterpeno isômero denota uma complementaridade geométrica bastante satisfatória, muito semelhante à observada para o composto anterior. Esta forte aproximação molecular diminui a energia livre do

sistema, gerando um complexo estável que corrobora os achados biológicos de Saraph, Patil e Patil (2017) sobre as propriedades antimicrobianas da planta.

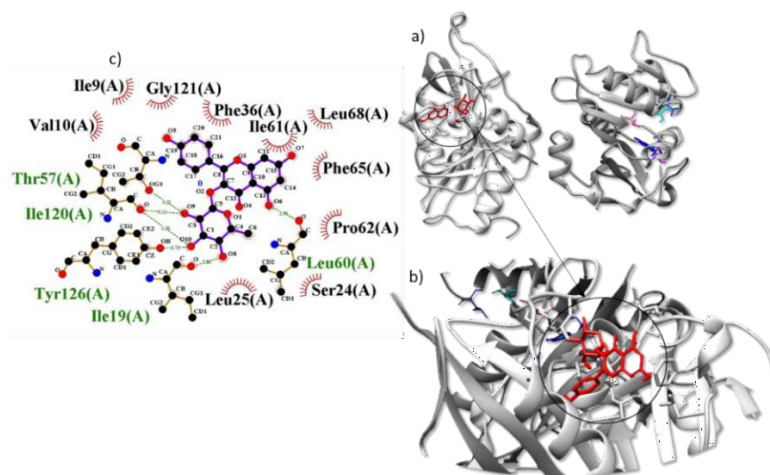
Figura 8: Complexo Clionasterol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (azul claro, ciano) e ligante (vermelho). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligação hidrofóbica (vermelho).



Fonte. Autoria própria

Avançando na sequência de resultados, a (Figura 8) expõe a projeção obtida para o Clionasterol na cavidade catalítica do receptor. O arranjo desse esteroide demonstra um encaixe molecular bastante favorável, onde a sua estrutura lipofílica interage diretamente com as regiões mais apolares da enzima. Esse perfil de ancoramento indica que o composto consegue ocupar eficientemente o sítio de ligação, reduzindo a flexibilidade conformacional do alvo.

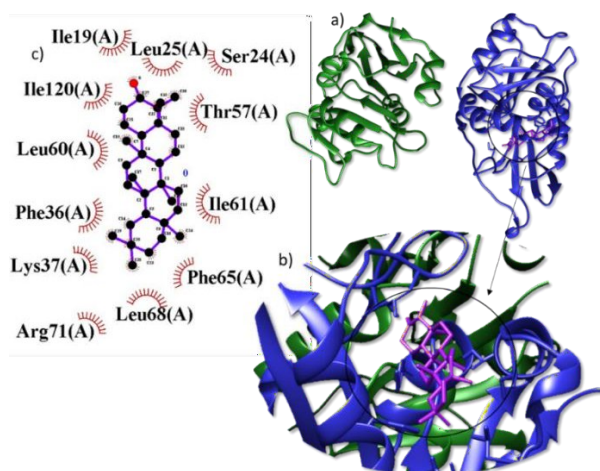
Figura 9: Complexo Afzelin com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (branco, cinza) e ligante (vermelho). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) ligações hidrofóbicas (vermelho).



Fonte: autoria própria

No que diz respeito ao afzelin, observa-se o comportamento de um importante constituinte flavonoide. Como se pode constatar através da simulação computadorizada apresentada na (Figura 9), a molécula assume uma orientação estratégica dentro do bolso enzimático. As ramificações e grupos hidroxilados característicos do afzelin abrem espaço para um forte direcionamento de forças não covalentes na periferia do sítio ativo.

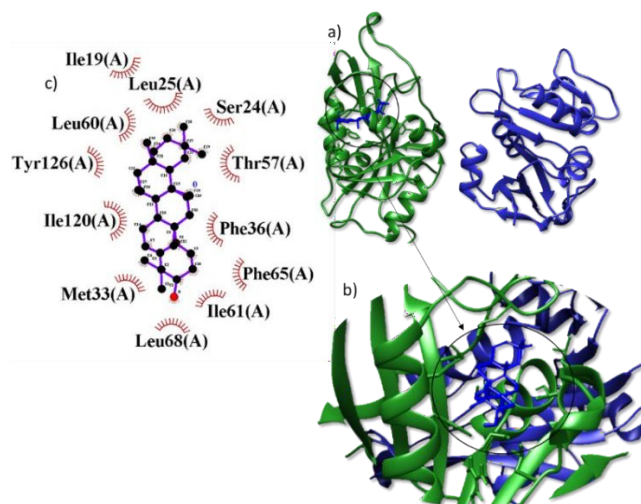
Figura 10: Complexo Friedelin com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (azul, verde) e ligante (roxo). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligação hidrofóbica (vermelho).



Fonte. Autoria própria

Por fim, a avaliação do acoplamento com o friedelin encontra-se esquematizada na (Figura 10). A estrutura triterpenoide mais rígida desse ligante serpenteia de forma adaptável pelos contornos internos da proteína 8CRH. Essa dinâmica geométrica é fundamental para diminuir as forças de repulsão eletrostática e consolidar uma excelente estabilidade termodinâmica para o complexo remanescente.

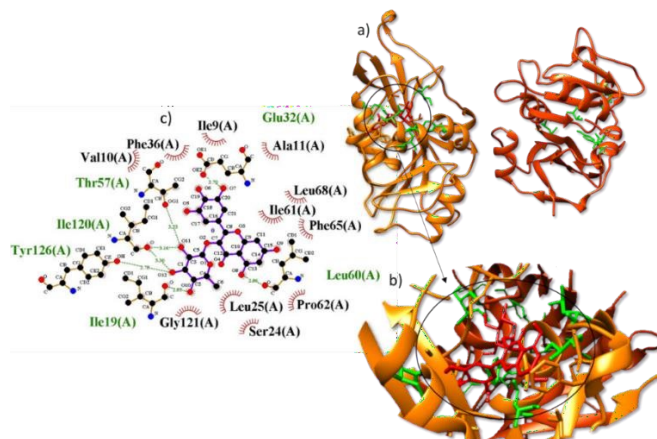
Figura 11: Complexo Glutinol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (azul, verde) e ligante (azul). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligação hidrofóbica (vermelho).



Fonte. Autoria própria

Dando sequência às ilustrações dos complexos mais estáveis, a (Figura 11) apresenta o acoplamento molecular obtido para o glutinol. O arranjo tridimensional revela que esse triterpeno se acomoda de forma muito favorável no sítio de ligação da proteína 8CRH. Essa pose de menor energia viabiliza um contato estreito com a superfície interna do receptor fúngico, sugerindo que a rigidez estrutural do glutinol contribui significativamente para a estabilidade termodinâmica observada.

Figura 12: Complexo Myricitrin com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (laranja, vermelho alaranjado) e ligante (vermelho). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) ligações hidrofóbicas (vermelho).

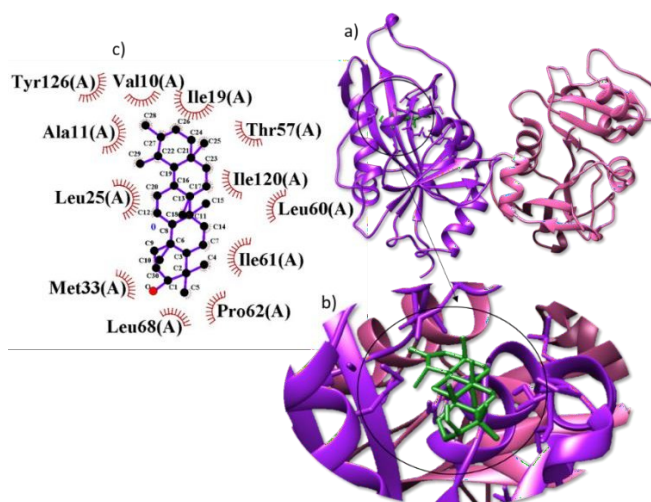


Fonte. Autoria própria

Avançando na análise dos dados, a (Figura 12) expõe a projeção de ancoramento alcançada pelo flavonoide myricitrin. Ao contrário dos volumosos triterpenos ramificados, a presença de porções glicosídicas e grupos hidroxilados nessa molécula altera o perfil de encaixe na fenda catalítica. A imagem computadorizada demonstra uma

complementaridade geométrica satisfatória, onde a arquitetura do ligante se projeta estrategicamente para interagir com os resíduos periféricos do bolso ativo.

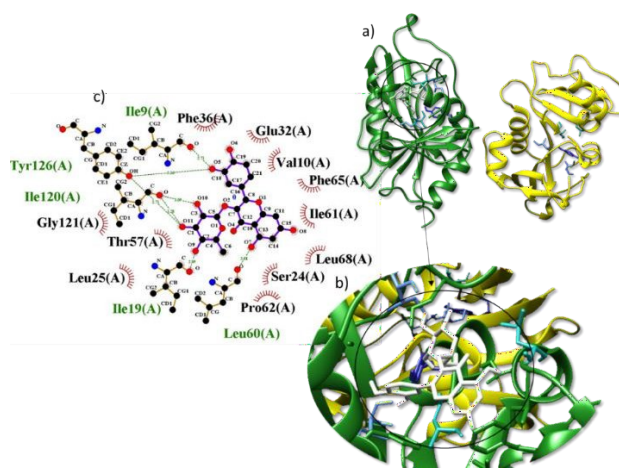
Figura 13: Complexo Pseudo_taraxasterol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (roxo,rosa) e ligante (verde). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligação hidrofóbica (vermelho).



Fonte. Autoria própria

Por fim, a modelagem computadorizada correspondente ao complexo pseudo-taraxasterol encontra-se detalhada na (Figura 13). A conformação assumida por esse isômero espacial denota um encaixe molecular bastante compacto na estrutura da *Candida auris*. Esse perfeito rearranjo tridimensional reduz as forças de repulsão na fenda catalítica e maximiza os contatos favoráveis, fornecendo uma base teórica consistente que se alinha aos ensaios de bancada descritos por Saraph, Patil e Patil (2017) sobre a ação antimicrobiana da espécie vegetal.

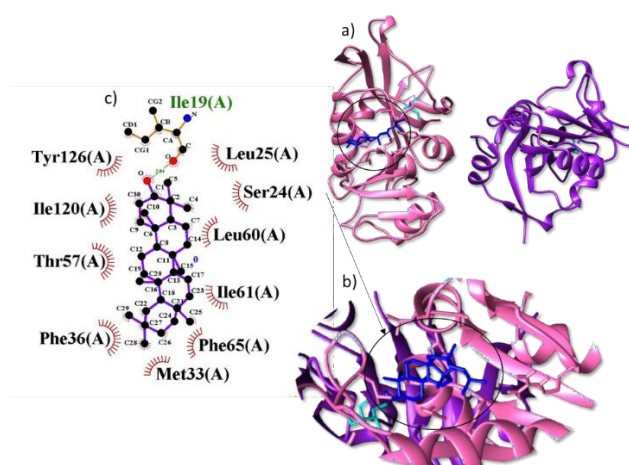
Figura 14: Complexo Quercitrin com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (verde, amarelo) e ligante (branco). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênio (verde) ligações hidrofóbicas (vermelho).



Fonte. Autoria própria

A (Figura 14) expõe o comportamento do complexo formado com o flavonoide quercitrin no sítio ativo. A modelagem computadorizada demonstra que este constituinte consegue adaptar-se de forma muito favorável aos contornos do recetor. A disposição espacial da sua estrutura glicosilada permite-lhe interagir estrategicamente com os resíduos periféricos, gerando um arranjo bastante estável e diminuindo as forças de repulsão na fenda catalítica da *Candida auris*.

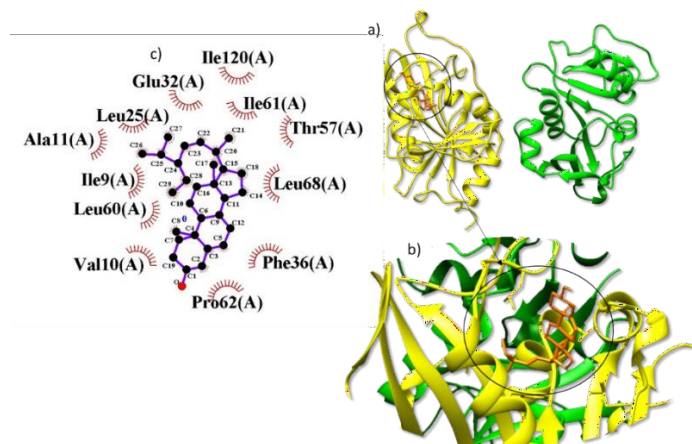
Figura 15: Complexo Taraxerol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (roxo, rosa) e ligante (azul). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ponte de hidrogênio (verde) ligações hidrofóbicas (vermelho).



Fonte: autoria própria

Dando continuidade à apresentação dos resultados, a (Figura 15) ilustra a simulação tridimensional obtida para o taraxerol. O arranjo deste triterpeno denota uma complementaridade geométrica satisfatória, onde os seus anéis cíclicos ficam profundamente inseridos no bolso de ligação. Esta pose de menor energia viabiliza um contacto estreito com a superfície interna da enzima, mimetizando um bloqueio físico eficiente.

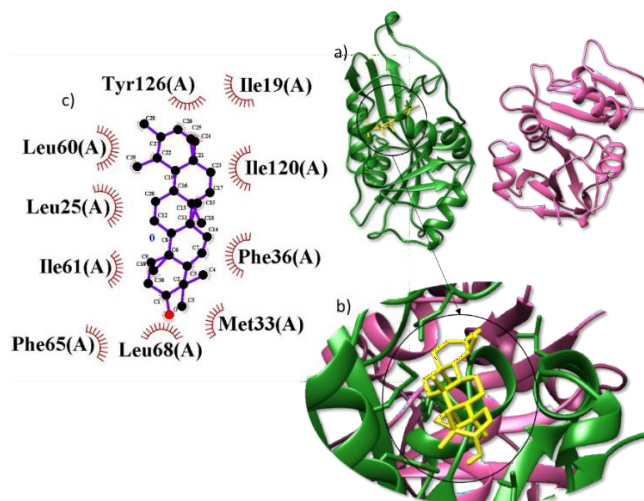
Figura 16: Complexo Stigmasterol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (amarelo, verde) e ligante (laranja). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligação hidrofóbica (vermelho).



Fonte. Autoria própria

Avançando na sequência, a (Figura 16) apresenta a projeção de ancoramento alcançada pelo stigmasterol frente ao alvo fúngico. A imagem elucida que a arquitetura deste esteroide se acomoda de maneira favorável na cavidade da proteína. A sua porção lipofílica projeta-se diretamente em direção às regiões mais apolares do sítio, o que restringe a mobilidade do ligante e aponta para um acoplamento consistente.

Figura 17: Complexo Y-taraxasterol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (rosa, verde) e ligante (amarelo). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligação hidrofóbica (vermelho).



Fonte. Autoria própria

Por fim, o mapa molecular correspondente ao complexo do γ -taraxasterol encontra-se detalhado na (Figura 17), encerrando as discussões para esta espécie vegetal. A conformação assumida por este constituinte revela um encaixe preciso e altamente favorável. Este perfeito rearranjo tridimensional maximiza os contactos benéficos na cavidade catalítica, fornecendo uma base teórica sólida que se alinha

aos ensaios de bancada descritos por Saraph, Patil e Patil (2017) sobre a ação antimicrobiana da Santa Quitéria.

A expressiva quantidade de compostos bioativos com forte interação teórica valida o amplo uso tradicional da *B. pinnata* e corrobora investigações farmacognósticas que apontam o potencial de seus extratos polares e metabólitos purificados no controle de processos infecciosos (RODRÍGUEZ et al., 2011; GUPTA et al., 2014; SARAPH et al., 2017). A expressiva quantidade de compostos bioativos com forte interação teórica valida o amplo uso tradicional da *B. pinnata* e corrobora investigações farmacognósticas que apontam o potencial de seus extratos polares e metabólitos purificados no controle de processos infecciosos (RODRÍGUEZ et al., 2011; GUPTA et al., 2014; SARAPH et al., 2017).

5.4 Afinidade Molecular dos Compostos de *Turnera subulata*

Tabela 3: parâmetros de afinidade molecular realizados através do método vina em ΔG_{bind} (kcal/mol-1) entre os constituintes químicos da planta *Turnera subulata xanana* com a proteína 8CRH da *Candida auris*.

Nº	Compostos	Energia de ligação	Nº	Compostos	Energia de ligação
1	Alpha-PINENE	-5.6	15	quercetin	-7.6
2	Apigenin	-7.7	16	syringetin	-7.2
3	Arbutin	-6.8	17	Stigmasterol	-8.5
4	Cadin	-7.3	18	sitosterol	-8.6
5	Cholesterol	-8.3	19	spathulenol	-7.3
6	Citronelol	-4.7	20	transgeranilacetona	-5.9
7	Clorofórmio	-2.6	21	gardenoside	-7.3
8	Ergosterol	-9.5	22	genameside A	-7.2
9	Geraniol	-5.1	23	genipic acid	-5.9
10	Globulol	-7.5	24	Genipin gentiobiside	-7.9

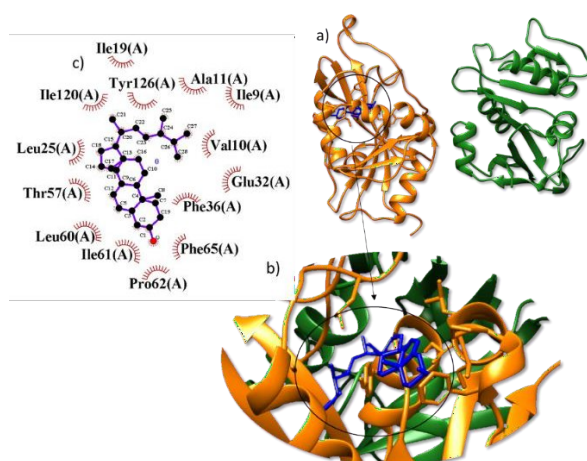
11	Lanosterol	-9.6	25	genipinic acid	-6.2
12	Luteoline	-7.7	26	geniposide acid	-7.4
13	Metanolico	-5.7	27	Geniposide	-7.4
14	Pinocembrin	-7.9	28	shanzhiside	-7.6

Por meio desse processo foi explorado os resultados das interações ligante/proteína da *C. auris*, com a Xanana (tabela 4), onde foi obtido 2 resultados promissores. A análise de *T. subulata* (xanana) envolveu a docagem molecular de 28 compostos metabólitos secundários. Dois compostos esteroidais isolados de seus extratos orgânicos apresentaram os menores valores de afinidade e se consolidaram como resultados altamente promissores para a inibição da enzima alvo:

- Lanosterol: $\Delta G = -9,6$ kcal/mol
- Ergosterol: $\Delta G = -9,5$ kcal/mol

A interação molecular estabelecida por esses dois fitosteroides demonstra um acoplamento estérico favorável no sítio ativo da DHFR de *C. auris*. A estabilidade termodinâmica desses complexos é mantida de forma cooperativa por forças intermoleculares não covalentes. Enquanto os núcleos tetracíclicos hidrofóbicos do lanosterol e do ergosterol ancoram-se estavelmente nas porções apolares da fenda enzimática através de interações de van der Waals, as hidroxilas terminais dessas moléculas viabilizam o direcionamento de pontes de hidrogênio e contribuições eletrostáticas estáveis com resíduos-chave do receptor.

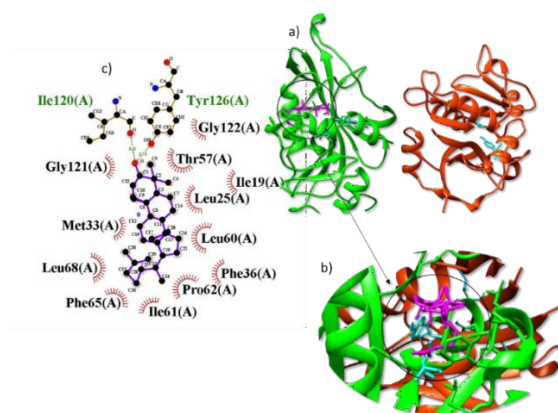
Figura 18: Complexo Ergosterol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (laranja, verde) e ligante (azul). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: ligação hidrofóbica (vermelho).



Fonte: autoria própria

Na triagem dos constituintes químicos da xanana, o ergosterol posicionou-se como um dos ligandos mais promissores frente ao receptor fúngico da *Candida auris*. O arranjo espacial definitivo e o encaixe preciso desta molécula podem ser examinados na (Figura 18). A modelagem expõe o volumoso núcleo tetracíclico do esteroide perfeitamente alojado no centro do sítio ativo, o que otimiza a energia livre de ligação para um valor altamente estável de -9,5 kcal/mol.

Figura 19: Complexo Lanosterol com a proteína 8CRH. (A) estrutura tridimensional entre a proteína (verde limão, laranja) e ligante (maneta). (B) Ampliação da região de encaixe. (C) Diagrama LigPlot+ da interação: pontes de hidrogênios (verde) ligações hidrofóbicas (vermelho).



Fonte: autoria própria.

Para concluir as análises moleculares, a (Figura 19) apresenta o acoplamento obtido para o lanosterol na cavidade catalítica do alvo 8CRH. A análise fina desta pose de menor energia ($\Delta G = -9,6$ kcal/mol) salienta as forças específicas que atuam na estabilização do complexo. Além dos contactos hidrofóbicos promovidos pelos seus anéis estruturais, a orientação tridimensional da molécula abre espaço para interações altamente estáveis na fenda enzimática, fornecendo um forte suporte teórico ao uso tradicional da xanana documentado por Silva et al. (2018).

Os testes com a planta *Turnera subulata xanana*, mostraram dois resultados promissores, o que pode ser útil para investigar a interação de compostos presentes na planta com alvos terapêuticos específicos, como receptores celulares envolvidos em processos inflamatórios ou neurotransmissores relacionados ao sono. No estudo realizado, foram testados 28 compostos, dos quais o Ergosterol – que também está presente na *Moringa oleifera* – e o Lanosterol foram selecionados devido ao seu menor valor de afinidade. A interação entre o Ergosterol e a proteína alvo foi analisada através do AutoDock Vina, que indicou uma interação favorável com uma

afinidade de -9.5 kcal/mol, e no Lanosterol o resultado foi de -9.6 kcal/mol, sugerindo assim, uma possível atividade biológica. Essa interação pode ocorrer por meio de forças como interações hidrofóbicas, pontes de hidrogênio e interações eletrostáticas, contribuindo para a estabilidade do complexo formado.

Esse arranjo molecular coordenado minimiza a repulsão eletrônica, conferindo ao complexo uma ancoragem firme que teoricamente impede o acesso do substrato natural da enzima. Essa validação computacional corrobora o conhecimento tradicional da xanana no combate a processos patogênicos e infecciosos no território brasileiro, justificando o interesse biotecnológico no isolamento dessas moléculas específicas (SILVA et al., 2018; LUZ, 2021; NUNES, 2022).

6. DISCUSSÃO

A análise dos parâmetros termodinâmicos obtidos evidencia que a flora do Baixo Parnaíba abriga fitoquímicos com notável potencial de complementaridade geométrica e eletrônica frente à DHFR de *Candida auris*. O predomínio de valores de energia livre de ligação significativamente negativos, liderados pelo Ergosterol ($\Delta G = -9,5$ kcal/mol) e Brassicasterol ($\Delta G = -9,3$ kcal/mol), sinaliza a alta espontaneidade e estabilidade termodinâmica na formação desses complexos receptor-ligante. Conforme discutido na literatura de modelagem computacional, valores acentuadamente negativos de energia de ligação livre indicam que as interações ocorrem de maneira espontânea e estável na cavidade catalítica da enzima, garantindo maior eficácia mecânica de inibição.

Ao confrontar os achados deste estudo com dados prévios voltados ao desenho de fármacos contra patógenos fúngicos, os metabólitos secundários triados de espécies como a *Moringa oleifera* e a *Turnera subulata* demonstram escores de afinidade altamente promissores. A literatura fitoquímica regional corrobora que os extratos foliares dessas plantas concentram metabólitos bioativos com amplo histórico de respostas biológicas antimicrobianas robustas e protetoras (ANWAR et al., 2007; DE ALMEIDA, 2018; DANTAS et al., 2022). Além disso, a aplicação de ferramentas de triagem virtual (*in silico*) para avaliar o potencial de fitocompostos frente a alvos terapêuticos complexos valida a viabilidade biotecnológica dessas espécies para o desenvolvimento de novas alternativas de tratamento (SOUZA et al., 2023). A ancoragem superior obtida pelos constituintes de natureza esteroideal e flavonoide — como a Rutina ($\Delta G = -8,9$ kcal/mol) — sugere que as suas estruturas mimetizam com precisão as interações hidrofóbicas essenciais e estabelecem redes estáveis de pontes de hidrogênio no sítio ativo do receptor fúngico.

Apesar dos resultados teóricos promissores obtidos nesta triagem computacional, é imperativo apontar as limitações inerentes ao presente estudo. A principal limitação reside na ausência de validação experimental *in vitro* ou *in vivo* que possa corroborar as taxas de inibição enzimática e a atividade fungicida real dos compostos isolados frente a cepas de *Candida auris*. Ensaios de acoplamento molecular atuam como uma etapa inicial, preditiva e norteadora, sendo indispensável a execução de ensaios experimentais subsequentes em bancada para quantificar a real eficácia biológica e o perfil farmacológico das espécies vegetais estudadas.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo alcançou com êxito a triagem virtual dos constituintes químicos de espécies vegetais do Baixo Parnaíba frente à diidrofolato redutase (DHFR) de *Candida auris*, revelando que os compostos Ergosterol ($\Delta G = -9,5$ kcal/mol), Brassicasterol ($\Delta G = -9,3$ kcal/mol) e Rutina ($\Delta G = -8,9$ kcal/mol) apresentam a melhor complementaridade termodinâmica e estabilidade no sítio ativo da enzima. Contudo, embora os resultados apontem o potencial biotecnológico promissor dessas espécies botânicas, o estudo apresenta como limitação intrínseca o caráter exclusivamente *in silico*, o qual desconsidera dinâmicas biológicas complexas de permeabilidade e toxicidade celular. Portanto, este mapeamento atua como um guia teórico indispensável, direcionando e justificando a necessidade de futuras pesquisas que realizem ensaios experimentais *in vitro* e *in vivo* para validar a real eficácia biológica e farmacológica das moléculas candidatas contra o patógeno fúngico.

REFERÊNCIAS

- AMACHREE, S. et al. Computer-Aided Drug Design (CADD): A review of historical milestones, current tools, and future perspectives in pharmacological research. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, v. 37, n. 4, p. 185-201, 2023.
- ANWAR, F. et al. Moringa oleifera: A Food plant with multiple medicinal uses. *Phytotherapy Research*, v. 21, n. 1, p. 17-25, 2007.
- COSTA, Antônio Luiz Silveira Vilanova. **Docagem molecular utilizando métodos semiempíricos quânticos**. 2019. 85 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Centro de Ciências Exatas e Tecnologia, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2019.
- CHINOMSO, E. et al. Molecular Docking and Virtual Screening Protocols: Bridging the Gap Between Computational and Experimental Chemistry. *Computational Biology and Chemistry*, v. 102, p. 107-120, 2023.
- DANTAS, Gabriel Magno Santos et al. Benefícios à saúde do uso de folhas de Moringa oleífera (LAM): uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 4, p. e11111427145, 2022.
- DE ALMEIDA, Marta Sofia Marques. **Moringa oleifera Lam., seus benefícios medicinais, nutricionais e avaliação de toxicidade**. 2018. 72 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Farmacêutica) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Portugal, 2018.
- DE OLIVEIRA, Miguel Sena et al. Espécies vegetais de uso popular no município de Coelho Neto, Maranhão, Brasil. *Revista Biota Amazônia*, v. 6, n. 4, p. 37-47, 2016.
- DeJARNETTE, C. et al. Dihydrofolate reductase is a valid target for antifungal drug development in the human pathogen *Candida albicans*. *mSphere*, v. 5, n. 3, p. e00374-20, 2020.
- FONTES, R. et al. Triagem Virtual e Modelagem Molecular aplicadas à identificação de novos candidatos terapêuticos de origem natural. *Química Nova*, v. 48, n. 2, p. 142 -155, 2025.
- GUPTA, A. et al. Bryophyllum pinnata: a review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, v. 3, n. 4, p. 235-238, 2014.
- JEFFERY-SMITH, A. et al. *Candida auris*: a review of the literature. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 31, n.1, p. e00029-17, 2018.
- LIONAKIS, Michail S.; CHOWDHARY, Anuradha. *Candida auris* Infections. *New England Journal of Medicine*, v. 391, n. 20, p. 1924-1935, 2024.
- LOURENÇO, R. V. **A utilização da química computacional em processos químicos relacionados à ionização por electrospray**. 2010. 156 f. Tese (Doutorado em Química) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.
- LOURENÇO, Kailane Barbosa. **Uso tradicional e potenciais farmacológicos da Myracrodruon urundeuva (Aroeira-do-Sertão)**. 2023. 58 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) - Unidade Acadêmica de Serra Talhada, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Serra Talhada, 2023.

LUZ, Jefferson Romáryo Duarte da. **Caracterização química e toxicológica de extratos de *Turnera subulata* e *Licania rigida* benth e seus efeitos sobre a resposta inflamatória e hemostasia**. 2021. 120 f. Tese (Doutorado em Bioquímica) - Centro de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2021.

MACHADO, T. B. Planejamento de Fármacos Baseado em Estrutura do Receptor: Fundamentos da Modelagem por Ancoragem Molecular. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Interciência, 2011.

NUNES, José Vitor da Silva. **Revisão do gênero *Turnera* como planta medicinal e sua ocorrência no território brasileiro**. 2022. 45 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) - Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2022.

OLIVEIRA, L. et al. Pharmacological and toxicological effects of *Myracrodruon urundeuva* Allemão. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, p. 1-10, 2013.

RODRÍGUEZ, Dailé Dolores Cabrera et al. Tamizaje fitoquímico y actividad antibacteriana de extractos de *Bryophyllum pinnata*. **Química Viva**, v. 10, n. 1, p. 51-58, 2011.

RORATO, Vanessa Correa. **Investigação química, toxicidade in vivo e in vitro, citotoxicidade e propriedades antifúngicas de *Myracrodruon urundeuva* Allemão sobre *Candida* spp. isoladas de candidíase vulvovaginal**. 2013. 104 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, 2013.

SARAPH, V.; PATIL, R. A.; PATIL, M. *Bryophyllum pinnata*: an overview. **International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences**, v. 4, n. 3, p. 1151-1157, 2017.

SILVA, Carlos et al. Propriedades medicinais da *Turnera subulata* xanana: destaque para sua utilização na medicina tradicional brasileira. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 20, n. 3, p. 187-194, 2018.

SILVA, M. G. R. **Desenvolvimento de candidatos à fármacos leishmanicidas: estudos computacionais por modelagem molecular e síntese química de novos derivados do safrol**. 2020. 112 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2020.

SOUZA, Hellen Cris Araújo et al. Acoplamento molecular e perfil ADME-TOX de constituintes da *Moringa oleifera* contra SARS-CoV-2. **Advances in Respiratory Medicine**, v. 91, n. 6, p. 464-485, 2023.

SOUZA, Hellen Cris Araújo et al. In Silico Study of Organic Compounds from *Dipteryx odorata* with SARS-COV-2 Targets by Molecular Docking and ADME-TOX Analysis. **Journal of Advanced Medical and Pharmaceutical Research**, v. 36, n. 1, p. 53-65, 2024.

ANEXO

ANEXO A – Certificado de premiação no XXXVI SEMIC e XVI SEMITI

O presente anexo apresenta o certificado de premiação/menção honrosa concedido ao trabalho de pesquisa intitulado "*Avaliação in silico do potencial antifúngico de espécies vegetais do Baixo Parnaíba frente à Candida auris*". O projeto foi laureado durante a XXXVI SEMIC e XVI SEMITI, realizada em 2024. A referida premiação reflete o reconhecimento científico da relevância biotecnológica e farmacológica deste estudo por uma comissão avaliadora de especialistas na área. A inclusão deste documento corrobora a qualidade metodológica, o rigor científico e o impacto social da investigação do potencial fitoterápico da flora maranhense no combate a patógenos emergentes multirresistentes.

