

CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DA XANTONA MANGIFERINA: UM ESTUDO *IN SILICO* USANDO CAMPO DE FORÇA CLÁSSICO MMFF94

Robson Magalhães Melo (1); Jacilene Silva (2); Márcia Machado Marinho (3); Emmanuel Silva Marinho (4)

1-Universidade Estadual do Ceará, robson.melo@aluno.uece.br; 2-Universidade Estadual do Ceará, jacilene.silva@aluno.uece.br; 3-Universidade Federal do Ceará, marinho.marcia@gmail.com; 4-Universidade Estadual do Ceará, emmanuel.marinho@uece.br

Resumo do artigo: A manga (*mangifera indica L.*) e um dos frutos mais consumidos no mundo nela podemos encontrar a mangiferina, uma xantona, presente nas folhas e caule, que possui diversas atividades biológicas como atividade antimicrobiana, imunomoduladora, antidiabética, anti-inflamatória, antioxidante, antineoplásica, e ações gastroprotetora, antineuraminidase, nefroprotetora, analgésica, antiosteopose, antidiarreica anti-herpes, anti-HIV, anti-helmíntica e antialérgica. Atualmente as técnicas de simulação computacional, vem fomentando o estudo de macromoléculas no estudo e planejamento racional de fármacos as técnicas computacionais, entre essas técnicas está a dinâmica molecular, que é baseada nos princípios de mecânica molecular, onde podemos utilizar o princípio de campo de força para otimizar conformacionalmente a molécula. Nesse contexto o presente trabalho teve como objetivo, utilizar o campo de força *Merck Molecular Force Field 94* (MMFF94) para caracterizar estruturalmente a mangiferina, sendo este uma etapa inicial de estudos de dinâmica molecular. Para obter a molécula com certeza de suas configurações atômicas foi utilizado o repositório virtual PubChem®, para desenho bidimensional da estrutura foi utilizado o software ACD/ChemSketch. Para otimização estrutural, seguindo o princípio de minimização de energia foi utilizado o software freeware Avogadro®, configurado para realizar cálculos de campo de força clássico *Merck Molecular Force Field 94* MMFF94, com 500 ciclos de otimização *steepest descent*, com convergência $10e-7$. Foram calculadas as propriedades da molécula Mangiferina(1,3,6,7-tetrahydroxy-2-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]xanthen-9-one), onde foi possível caracterizar sua estrutura conformacional termodinamicamente mais estável com energia potencial no valor de $576,721 \text{ kJ mol}^{-1}$ e momento dipolar igual a 1,512 D, sendo esta formada por ligações predominantemente covalentes ($0,975436 \text{ \AA}$ à $1,53069 \text{ \AA}$), em uma estrutura não linear, onde se destaca um ângulo de $107,4^\circ$ formado entre os átomos de O1, C14 e C17, e um de $112,6^\circ$ entre o C12, C14 e C17, sendo possível identificar a possibilidade de formação de ligação de Hidrogênio intermolecular entre o H43 e o O9 ($0,173 \text{ nm}$). Com os dados obtidos foi possível a visualizar tridimensionalmente a molécula e ainda plotar a superfície de Van de Waals ($0,18 \text{ \AA}$) e a superfície de acessibilidade a solvente. Sendo o presente trabalho uma etapa inicial para estudos de dinâmica molecular, docking molecular e *Drug Design*.

Palavras-chave: Antioxidante, caracterização estrutural, mecânica molecular, manga, polifenol.

I. Introdução

A manga (*mangifera indica L.*) é um dos frutos mais consumidos no mundo, sendo a mangicultura a segunda maior cultura tropical (BARRETO et al, 2008). Extratos com partes da mangueira possuem atividades antiviral, antibacteriana, analgésica, anti-inflamatória, imunomodulatória, bem como ação inibidora de amilase e α -

glicosidase, propriedades antidiarreica, hipoglicemiante e hipolipidêmica (GARRIDO et al, 2004; PARDO-ANDREU et al., 2008). A mangiferina, um composto polifenólico, majoritário na folhas e na casca do caule da mangueira, trata-se de um é um xantona C-glicosilada da classe dos flavonoides , que possui atividade antimicrobiana, imunomoduladora, antidiabética, anti-inflamatória e antioxidante, antineoplásica, e ações gastroprotetora, antineuraminidase, nefroprotetora, analgésica, antiosteopose, antidiarreica anti-herpes , anti-HIV, anti-helmíntica e antialérgica (GARCIA et al., 2003; CARVALHO et al., 2007; ZHOU et al, 2007; GUERRA GUAMÁN & ROMÁN SALMERÓN, 2017).

Atualmente as técnicas de simulação computacional, como a simulação de dinâmica molecular, vem fomentando o estudo de macromoléculas no planejamento racional de fármacos. A Simulação de Dinâmica Molecular (DM), que baseada no princípios da Mecânica Clássica, fornece informações sobre o comportamento dinâmico microscópico, dependente do tempo, dos átomos individuais que compõem o sistema (ZAHARIEV et al, 2017). A dinâmica molecular é uma extensão da mecânica molecular, que considera a molécula como um coleção de partículas, descrita por forças newtonianas, mantidas unidas por forças harmônicas ou elásticas (COZZINI et al, 2014), essa abordagem e focada no conhecimento das posições nucleares, assumindo implicitamente o posicionamento dos elétrons nos cálculos (RABELLO, 2016), onde um conjunto completo dos potenciais de interação entre as partículas é referido como “campo de força” (NAMBA, DA SILVA e DA SILVA, 2008). Nesse contexto o presente trabalho teve como objetivo, utilizar o campo de força *Merck Molecular Force Field 94* (MMFF94) para caracterizar estruturalmente a xantona mangiferina, sendo este uma etapa inicial de estudos de dinâmica molecular, *docking* molecular e *Drug Design*.

II. Materiais e Métodos

Para o desenvolvimento deste trabalho foram utilizados softwares de acesso gratuito, baseados no Sistema Operacional Microsoft Windows®, utilizando um computador com processador intel® Core™ i7-4510U, 16 GB RAM, 2GB AMD Radeon®. No primeiro momento, foi realizada uma busca no repositório *OPEN CHEMISTRY DATABASE* (PubChem®)(KIM et al, 2015), utilizando o descritor *mangiferin*, onde foram coletadas informações estruturais e físico químicas. No segundo momento foi utilizado o *software* ACD/ChemSketch, (versão 2016.2.2) para plotar a estrutura bi e

tridimensional. Em seguida, seguindo a metodologia proposta por Marinho e Marinho (2016) foram realizados simulações computacionais utilizando o *software freeware* Avogadro® (versão:1.2.0, *library* versão:1.2.0, *Open Babel* versão:2.3.90, *Qt* versão: 4.8.6) configurado para realizar cálculos de campo de força clássico *Merck Molecular Force Field 94* (MMFF94), com 500 ciclos de otimização *steepest descent*, com convergência $10e-7$, onde foi possível obter a conformação de menor energia potencial, caracterizando as ligações, os ângulos de torção e diedros, a vetor de momento dipolar e plotar o mapa de superfície de Van de Waals.

III. Resultados e discussões

O repositório PubChem® (KIM et al, 2007) disponibiliza vários descritores de identificação sobre o Mangiferina, dentre eles destacamos o nome oficial segundo a IUPAC(1,3,6,7-tetrahydroxy-2-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]xanthen-9-one), o código CAS (4773-96-0), permitindo assim uma total identificação da molécula. Com relação as propriedades química e físicas, foi possível identificar a fórmula molecular (C₁₉H₁₈O₁₁) massa molar (422.342 g/mol), massa do monoisótopo (422.085 g mol⁻¹), massa exata (422.085 g mol⁻¹), XLogP3-AA (-0,4), carga formal (0), e oito átomos doadores de ligação de Hidrogênio e onze aceptores, possibilitando assim a formação de ate dezenove ligações de Hidrogênio. Ao ser gerada a estrutura no software ACD/ChemSketch foi possível identificar cinco estéreos centros com suas respectivas configurações absolutas (figura 1).

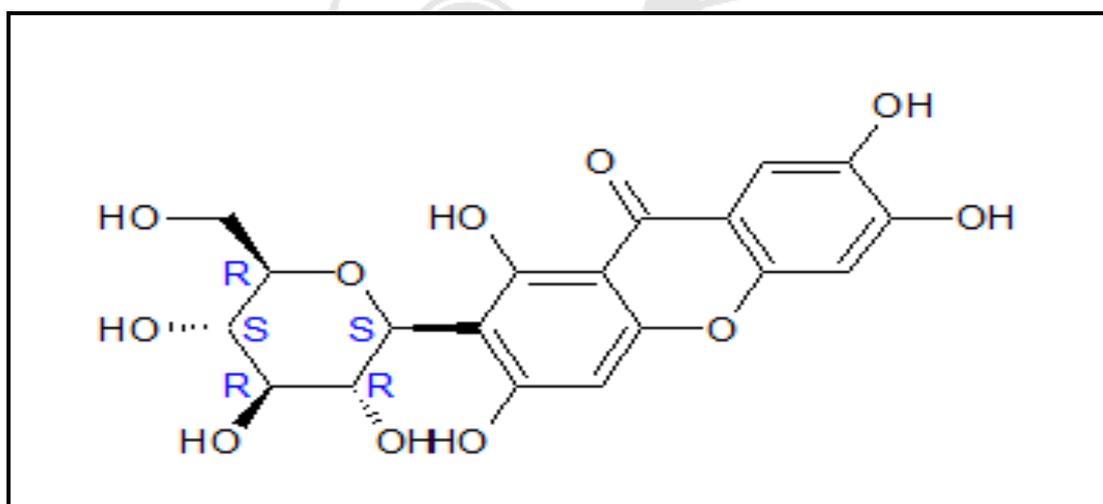


Figura 1: Estrutura bidimensional da mangiferina, em destaque (azul) os estéreos centros com suas respectivas configurações absolutas.

De acordo com Barreiro e colaboradores (1997), a modelagem molecular, pode ser definida com um conjunto de ferramentas e softwares de construção, visualização, edição e análise de estruturas moleculares, que através de recursos computacionais, baseadas em métodos matemáticos, simulações estruturais. Durante o processo de modelagem molecular, a formalização matemática pode ser baseada em métodos quânticos (semi empírico, *ab initio* e DFT) ou de mecânica clássica. O uso da modelagem molecular, tem permitido a caracterização estrutural como distâncias de ligação, ângulos de torção e diedros, o que em caráter experimental prático, dispendem de grandes recursos, fomentando assim o desenvolvimento de novos fármacos, ou desenhos de novas drogas “*Drug Design*” (REGES, MARINHO e MARINHO, 2017). Os repositórios moleculares, apesar de fornecerem importantes informações, não possuem critérios termodinâmicos com relação as estruturas apresentadas, ou seja, a conformação disponibilizada, não necessariamente representa a conformação mais estável, ou seja em um estado mínimo de energia potencial. De acordo com Carvalho e colaboradores (2003), existe a necessidade de realização de uma simulação de otimização geométrica, através do processo de minimização de energia, onde se realiza, ciclos definidos de cálculo, até obtenção de um valor estacionário de energia, que teoricamente, representa a estrutura conformacional, mais estável. Utilizando a estrutura tridimensional da molécula e possível, através do cálculo de campo de força, obter a energia potencial total do sistema $V(r)$, calculado de forma empírica, e descrito como a soma de vários termos de energia(energia de deformação do ângulo de ligação, energia de estiramento da ligação em relação a seu valor de equilíbrio, energia das interações de van der Waals e as energias de atração ou repulsão eletrostática entre duas cargas) (NAMBA, DA SILVA, e DA SILVA, 2008). O campo de força MMFF94, utiliza uma forma funcional para descrever as interações de van de Waals, ajustado de forma sistemática aos parâmetros experimentais, definidos para mais de 20 famílias químicas, tornando-se capaz de tratar um grande número de combinações de grupos funcionais (HALGREN, 1996). Desenvolvido inicialmente para simulações de dinâmica molecular, foi ajustado em uma versão otimizada, para realizar cálculos de minimização de energia (HALGREN, 1999). Utilizando o software Avogadro® foi possível realizar esta otimização utilizando o campo de força MMFF94, obtendo uma estrutura teoricamente mais estável (Figura 2), contendo 48 átomos

realizando 51 ligações, assumindo um valor de energia potencial estacionária de 576,721 kJ mol⁻¹, onde cada átomo da molécula ocupou um lugar de menor energia possível tornando a sua estrutura 3D estável e otimizada com a estrutura molecular em uma conformação mais estável (Figura 2).

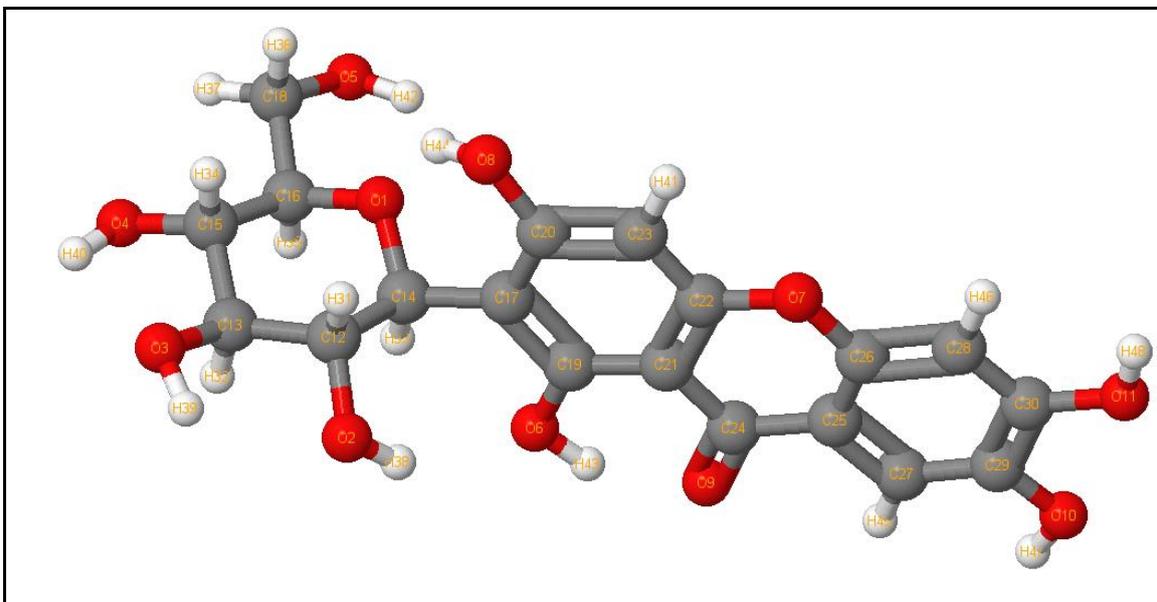


Figura 2: Estrutura otimizada da mangiferina

De acordo com ATKINS (2010) a carga Formal pode ser definida como, a carga que mais se aproxima das cargas reais dos átomos em moléculas e íons, calculados de acordo com a estrutura de Lewis, que pressupõe a equidistância entre o par de elétrons compartilhado em uma ligação (ligação covalente), sendo o oposto do número de oxidação, que considera a transferência total de elétrons de um átomo para outro (ligação iônica) (ATKINS e JONES, 2009). A mangiferina apresentou carga formal zero em todos os átomos, no entanto apresentou variações nas cargas parciais, Oxigênio (-0,0286 a -0,506) carbono (-0,002 a 0,204) e hidrogênio (0,058 a 0,292), sendo esta variação devido a diferença de eletronegatividade entre os átomos, que ao formarem ligações covalentes, apresentaram um deslocamento no par de elétrons compartilhados, no sentido do átomo mais eletronegativo parciais (KOTZ, TREICHEL e TOWNSEND, 2009), acarretando assim que os dois átomos adquirem cargas residuais. No entanto é de importância biológica, a determinação distribuição das cargas, ou seja o Momento dipolar (μ), uma propriedade dependente da separação de cargas positivas e negativas numa molécula (polarização), motivada pela diferença de eletronegatividade dos átomos na molécula (KOTZ, TREICHEL e TOWNSEND, 2009). O valor do Momento dipolar, influencia uma série de outras propriedades da

substância como pontos de fusão, ebulição e a solubilidade em diferentes solventes, pois quanto maior o momento dipolar, maior a solubilidade em substâncias polares, e maiores os pontos de fusão e ebulição (ATKINS e JONES,2009). A molécula do fármaco Mangiferina, apresentou um momento dipolar no valor de 1,512 D, onde podemos observar, na figura 3, sua representação vetorial, com sentido da carga positiva para a carga negativa, sendo a intensidade proporcional ao acúmulo de cargas positivas e negativas.

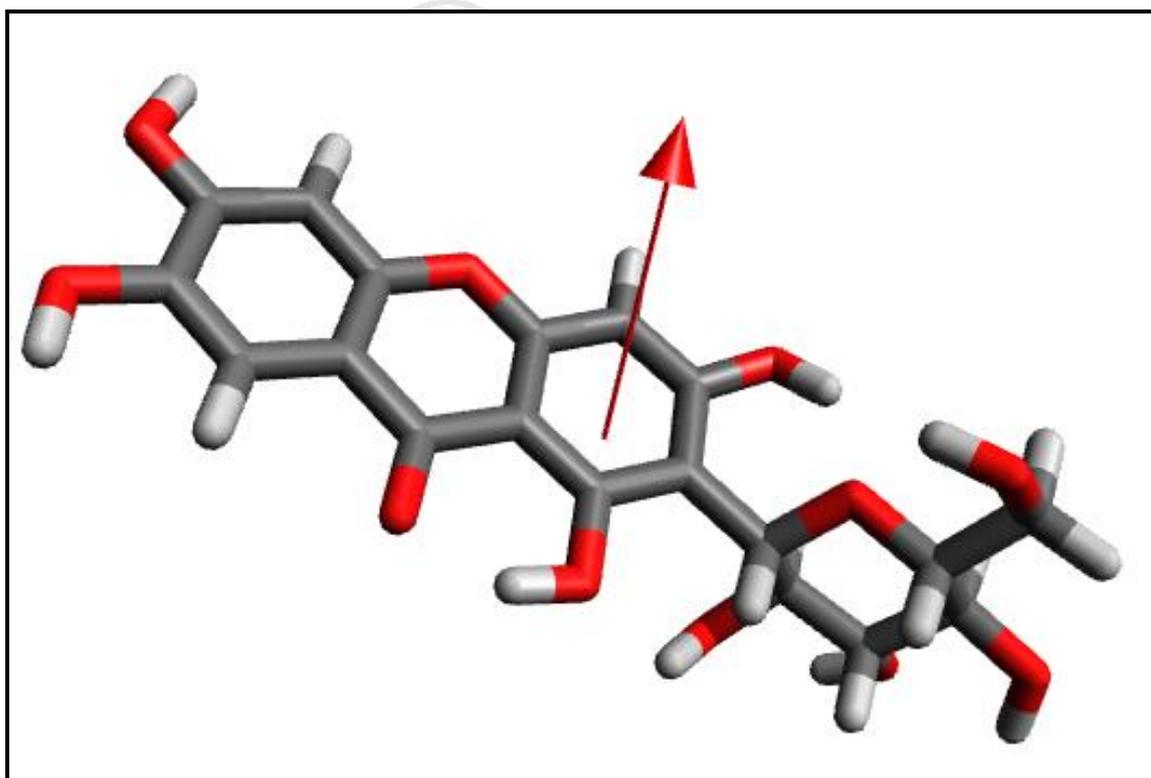


Figura 3: Representação do vetorial de momento dipolar Mangiferina.

A Ligação covalente é caracterizada pelo comprimento de ligação, que corresponde à distância média entre os núcleos de dois átomos ligados na posição de maior estabilidade (menor energia), (KOTZ, TREICHEL e TOWNSEND, 2009), A mangiferina, apresentou distâncias de ligações com características predominantemente covalentes, sendo a menor distancia a da ligação Oxigênio carbono (O2-H8) com uma distância de 0,975436 Å e a maior com 1,53069 Å entre dois átomos de Carbono (C5-C7).Com relação a ordem de ligação, foi identificar ligações de segunda ordem (O3-C13, C5-C8,C9-C12,C10-C11,C14-C16,C15-C17,C18-C19) sendo todas as demais ligações de primeira ordem.com relação a ângulos de ligação, a molécula após otimizada, apresentou uma forma não linear, destacando um angulo de 107,4° formado entre os átomos de O1, C14 e C17 (figura 3) e 112,6° entre o C12, C14 e C17.Destacado a possibilidade de ligação de Hidrogênio intermolecular entre o H43 e o O9 (0,173 nm). Usando a estrutura otimizada, foi possível plotar o

mapa de superfície de Van de Walls (figura 5), que servira de base para cálculos futuros do mapa de superfície de potencial eletrostático, e o mapa de superfície molecular de acessibilidade ao solvente (figura 6).

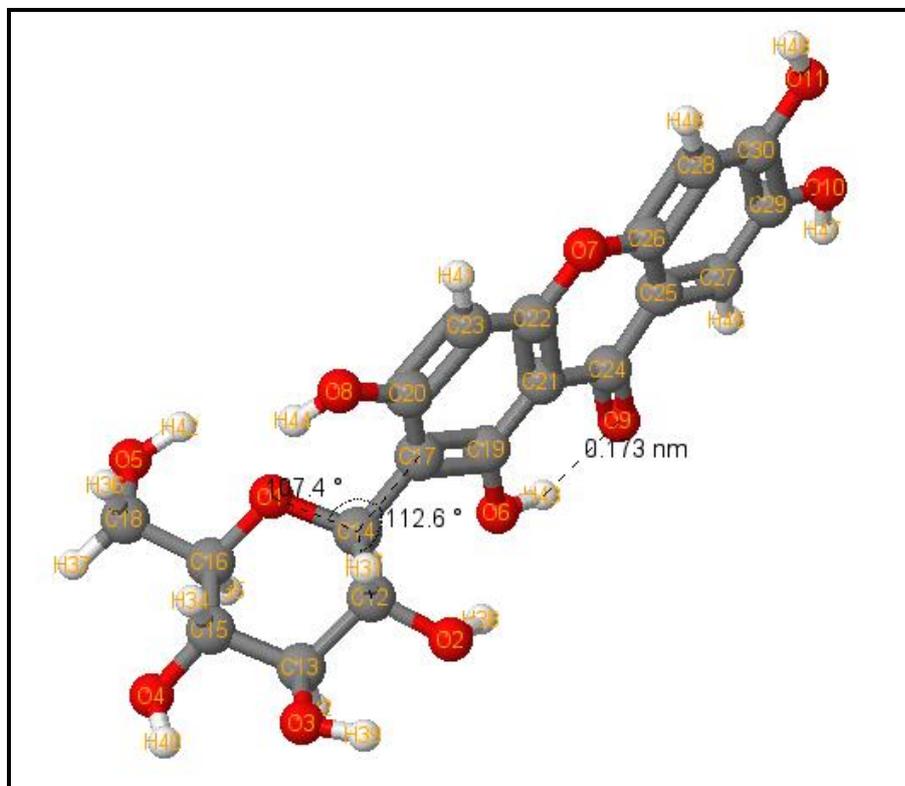


Figura 4. Estrutura otimizada da Mangiferina.

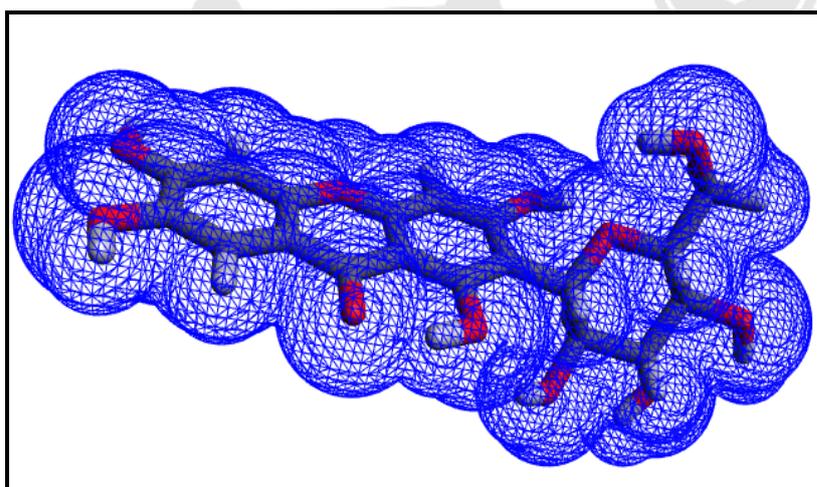


Figura 5: Mapa de superfície de Van de Waals da Mangiferina.

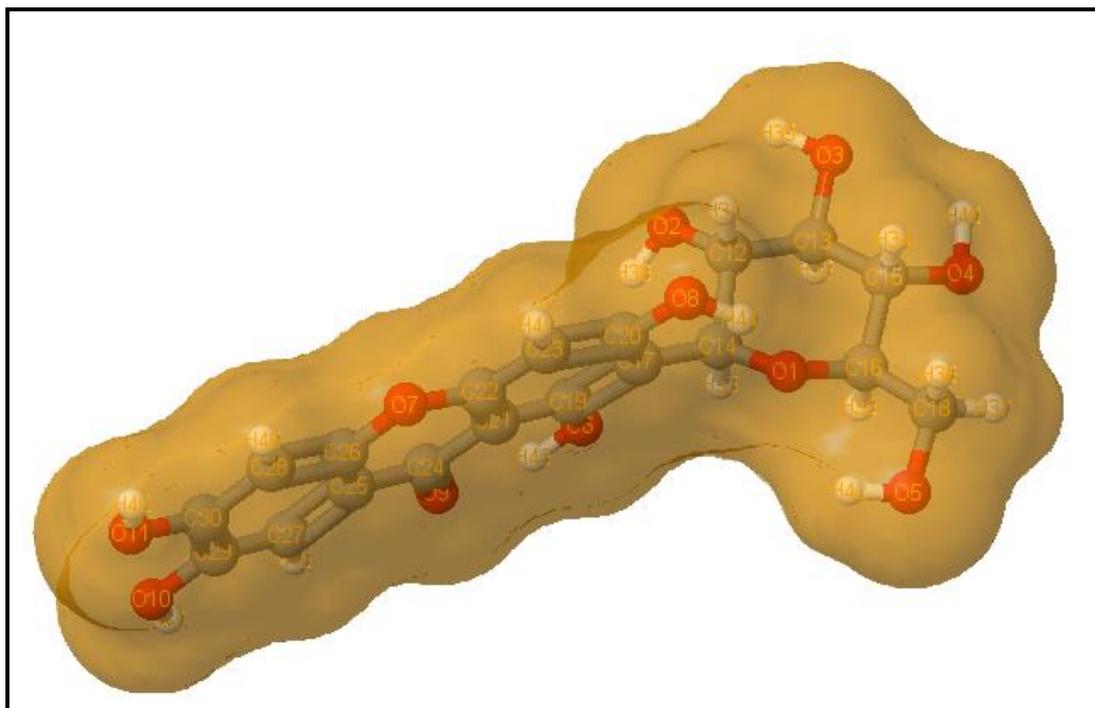


Figura 6: Mapa de superfície de acessibilidade a solvente da Mangiferina.

IV. Conclusões

A modelagem molecular aliada ao uso de simulações computacionais, possibilita a compressão de propriedades eletrônicas e estruturais, fundamentais para o entendimento da relação estrutura atividade da molécula/ligante. Nesse contexto o presente trabalho utilizou princípios de mecânica molecular (campo de força MMFF94) para otimizar a estrutura da xantona mangiferina, onde foi possível caracterizar sua estrutura conformacional termodinamicamente mais estável com energia potencial no valor de 576,721 kJ mol⁻¹ e momento dipolar igual a 1,512 D, sendo esta formada por ligações predominantemente covalentes (0,975436 Å à 1,53069 Å), em uma estrutura não linear, onde se destaca um ângulo de 107,4° formado entre os átomos de O1, C14 e C17, e um de 112,6° entre o C12, C14 e C17, sendo possível identificar a possibilidade de formação de ligação de Hidrogênio intermolecular entre o H43 e o O9 (0,173 nm). Com os dados obtidos foi possível a visualizar tridimensionalmente a molécula e ainda plotar a superfície de Van de Waals (0,18 Å) e a superfície de acessibilidade a solvente. Sendo o presente trabalho uma etapa inicial para estudos de dinâmica molecular, docking molecular e *Drug Design*.

V. Referências

ACD/ChemSketch, version 2016.2.2, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com, 2015.

ATKINS, Peter. Shriver and Atkins' inorganic chemistry. Oxford University Press, USA, 2010.

ATKINS, Peter W.; JONES, Loretta. Princípios de Química-: Questionando a Vida Moderna e o Meio Ambiente. Bookman Editora, 2009.

BARREIRO, Eliezer J. et al. Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. *Química nova*, v. 20, n. 3, p. 300-310, 1997.

BARRETO, Jacqueline C. et al. Characterization and quantitation of polyphenolic compounds in bark, kernel, leaves, and peel of mango (*Mangifera indica L.*). *Journal of agricultural and food chemistry*, v. 56, n. 14, p. 5599-5610, 2008.

BROOKS, Charles L.; KARPLUS, Martin; PETTITT, B. Montgomery. *Advances in Chemical Physics, Volume 71: Proteins: A Theoretical Perspective of Dynamics, Structure, and Thermodynamics*. John Wiley & Sons, 2009.

CANUTO, K. M. Propriedades químicas e farmacológicas de mangiferina: um composto bioativo de manga (*Mangifera indica L.*). Embrapa Semiárido-Documentos (INFOTECA-E), 2009.

CARVALHO, Ana Carla S. et al. Gastroprotective effect of mangiferin, a xanthonoid from *Mangifera indica*, against gastric injury induced by ethanol and indomethacin in rodents. *Planta medica*, v. 73, n. 13, p. 1372-1376, 2007.

CARVALHO, Ivone et al. Introdução a modelagem molecular de fármacos no curso experimental de química farmacêutica. *Química Nova*, v. 26, n. 3, p. 428-438, 2003.

COZZINI, Pietro et al. Free energy of ligand binding to protein: evaluation of the contribution of water molecules by computational methods. *Current medicinal chemistry*, v. 11, n. 23, p. 3093-3118, 2004.

GARRIDO, Gabino et al. In vivo and in vitro anti-inflammatory activity of *Mangifera indica L.* extract (VIMANG®). *Pharmacological Research*, v. 50, n. 2, p. 143-149, 2004.

GUERRA GUAMÁN, Katherine Juliana; ROMÁN SALMERÓN, Andrés Javier. Determinación de la actividad antimicrobiana de extractos de las hojas de *Mangifera indica L.* 2017. Tese de Doutorado. Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas.

HALGREN, Thomas A. Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94. *Journal of computational chemistry*, v. 17, n. 5-6, p. 490-519, 1996.

HALGREN, Thomas A. MMFF VI. MMFF94s option for energy minimization studies. *J Comp.Chem.*, v. 20, n. 7, p. 720-729, 1999.

KIM, Sunghwan et al. PubChem substance and compound databases. *Nucleic acids research*, v. 44, n. D1, p. D1202-D1213, 2015.

KOTZ, John C.; TREICHEL, Paul M.; TOWNSEND, John. *Chemistry and chemical reactivity*. Cengage Learning, 2012.

NAMBA, A. M.; DA SILVA, V. B.; DA SILVA, C. H. T. P. Dinâmica molecular: teoria e aplicações em planejamento de fármacos. *Eclética Química*, v. 33, n. 4, 2008.

MARINHO, Márcia. M., & MARINHO, Emmanuel S. A DFT study of synthetic drug topiroxostat: MEP, HOMO, LUMO. *International Journal of Scientific & Engineering Research*, Volume 7, Issue 8, August-2016

PARDO-ANDREU, Gilberto L. et al. Protective effects of *Mangifera indica L* extract (Vimang), and its major component mangiferin, on iron-induced oxidative damage to rat serum and liver. *Pharmacological Research*, v. 57, n. 1, p. 79-86, 2008.

REGES, M., MARINHO, Márcia. M., & MARINHO, Emmanuel S. Semi-Empirical Study of the Drug Riociguat, an Important Drug for Oral Treatment against Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *International Journal of Scientific Engineering and Science*, Volume 1, Issue 1, pp.13-17, 2017.

ZAHARIEV, Federico et al. ParFit: A python-based object-oriented program for fitting molecular mechanics parameters to ab initio data. *Journal of Chemical Information and Modeling*, v. 57, n. 3, p. 391-396, 2017.

ZHOU, Tingting et al. On-line purity monitoring in high-speed counter-current chromatography: Application of HSCCC-HPLC-DAD for the preparation of 5-HMF,

neomangiferin and mangiferin from *Anemarrhena asphodeloides* Bunge. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, v. 44, n. 1, p. 96-100, 2007.

AGRADECIMENTOS

A Universidade Estadual do Ceará (UECE), em especial Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa (Propgpq) pelo apoio a realização deste trabalho. À Fundação Cearense de Amparo à pesquisa (FUNCAP) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), fundação do Ministério da Educação (MEC) pela concessão de bolsa de estudo como apoio financeiro ao desenvolvimento científico.

