

UNIVERSIDADE FEDERAL DE VIÇOSA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

MICHELLE FAN TIAN

**INTERAÇÃO DE BISFENÓIS E PARABENOS PRESENTES EM
COSMÉTICOS COM A ENZIMA CATALASE E RECEPTORES HORMONAIS:
AVALIAÇÃO *IN SILICO* POR DOCKING MOLECULAR**

Monografia apresentada ao Departamento de
Química da Universidade Federal de Viçosa,
como parte das exigências para a conclusão do
Curso de Bacharelado em Química.

ORIENTADOR(A): Daniele Cristiane Menezes

VIÇOSA – MINAS GERAIS – BRASIL

2022

Dedico este trabalho ao Pedro Dal Bello Carranza

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu cônjuge Pedro Dal Bello Carranza que desde o início me deu seu suporte, apoio, amor e paciência. Me ajudando sempre em todos os aspectos, sem ele não teria chegado tão longe. Uma inspiração para mim e sempre me motivou.

À minha família em especial minha mãe Li Fan e meu padrasto Léo, que me proporcionaram uma boa educação e uma vida confortável.

Às minhas grandes amigas, Letícia, Stephani, Barbara e Tatiane Li que compartilharam essa jornada acadêmica comigo, dando todo o suporte e apoio, tanto no âmbito acadêmico como na vida pessoal.

À minha orientadora Dani, por toda sua didática, carinho e paciência. Que me auxiliou com muita paciência nessa reta final. Além de ser uma referência profissional é uma inspiração.

“Na natureza, nada se cria, nada se perde, tudo se transforma” (Antonie-Laurent de Lavoisier)

RESUMO

FANTIAN, Michelle, trabalho de conclusão do Curso de Bacharelado em Química. Universidade Federal de Viçosa, dezembro, 2022. **Interação de bisfenóis e parabenos presentes em cosméticos com a enzima catalase e receptores hormonais: avaliação *in silico* por docking molecular**. Orientadora: Daniele Cristiane Menezes.

A indústria de cuidados pessoais, higiene, cosméticos e perfumaria tem crescido consideravelmente ao longo dos anos fazendo uso de diversos aditivos com o objetivo de melhorias na textura, consistência, cor e conservação de seus produtos. Estes aditivos são normalmente classificados em grupos de acordo com a sua função e propriedades, sendo eles antioxidantes, corantes, emulsionantes, aromas, conservantes e antimicrobianos, além de estabilizadores. Dentre os aditivos destacam-se os parabenos, que são conservantes amplamente empregados não somente na indústria supracitada, mas também em formulações farmacêuticas e na indústria de alimentos. Além disso são comumente encontrados nos cosméticos substâncias conhecidas como bisfenóis por eles serem matéria prima de plásticos frequentemente utilizados nas embalagens desses produtos. Recentemente há relatos na literatura sobre uma possível atividade estrogênica/androgênica exibida por estes compostos, parabenos e bisfenóis, o que pode estar correlacionado a um potencial carcinogênico acentuado destes. Neste contexto, o objetivo primordial deste trabalho é estudar a possível interação destas substâncias com a enzima catalase e com receptores hormonais usando a metodologia conhecida como docking molecular. Assim, pretende-se com este estudo verificar se parabenos e bisfenóis presentes frequentemente em cosméticos são possivelmente nocivos ou não à saúde humana. A catalase é uma enzima com função antioxidante e responsável pela decomposição do peróxido de hidrogênio, resultante do metabolismo celular de animais e plantas. O peróxido de hidrogênio é tóxico para as células e está relacionado a várias doenças associadas ao estresse oxidativo, tornando a catalase uma enzima protetora do organismo. Por sua vez os receptores biológicos são proteínas muitas vezes presentes na membrana plasmática das células com a função de interagir/receber substâncias químicas denominadas moléculas sinalizadoras como hormônios e neurotransmissores. Desta forma, foram avaliados computacionalmente, com o uso da técnica de docking molecular, dez parabenos e cinco bisfenóis (dos tipos A, F, S, C e AF) frente à enzima catalase e os receptores androgênico, glicocorticóide ligado à dexametasona, glicocorticóide com o fármaco mifepristona co-cristalizado e estrogênico. Os experimentos de docking molecular foram realizados com o emprego do software *ArgusLab* fornecendo as energias de interação de cada substância ou ligante com as respectivas macromoléculas em kcal/mol. As estruturas de cada ligante e das respectivas macromoléculas foram extraídas dos bancos de dados PubChem e PDB (*Protein Data Base*), respectivamente. Com uso das energias de interação foi possível calcular a constante de inibição de cada ligante frente às macromoléculas e o desvio médio quadrático. Experimentos de re-docking também foram conduzidos para todas as macromoléculas utilizando-se como ligantes os fármacos ou biomoléculas co-cristalizados nos respectivos sítios ativos. Por meio dos resultados obtidos, os ligantes avaliados mostraram-se ativos biologicamente às macromoléculas com valores de energia de afinidade abaixo de -6,00 Kcal/mol. Dentre os parabenos avaliados a maior afinidade foi verificada para o derivado dodecilparabeno com a energia igual a -10,69 kcal/mol para a enzima catalase. No tocante aos bisfenóis a maior interação observada se refere ao composto bisfenol C com energia de -14,3392 kcal/mol para o receptor androgênico.

Palavras-chaves: cosméticos; parabenos; bisfenóis; docking molecular; catalase; receptores hormonais; *ArgusLab*.

ABSTRACT

FAN TIAN, Michelle, Undergraduate Final Paper Submitted to the Department of Chemistry in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Bachelor in Chemistry, Universidade Federal de Viçosa, december, 2022. **Interaction of bisfenols and parabens present in cosmetics with the catalase enzyme and hormone receptors: *in silico* evaluation by molecular docking.** Advisor: Daniele Cristiane Menezes

The personal care, hygiene, cosmetics, and perfumery industry has grown considerably over the years making use of various additives aiming to improve the texture, consistency, color, and conservation of their products. These additives are usually classified according to their function and properties, namely antioxidants, dyes, emulsifiers, flavors, preservatives, and antimicrobials, in addition to stabilizers. Among the additives, parabens stand out, which are preservatives widely used not only in the aforementioned industry but also in pharmaceutical formulations and the food industry. Substances known as bisphenols are also commonly found in cosmetics because they are raw materials for plastics that are often used in the packaging of these products. Recently there have been reports in the literature about a possible estrogenic/androgenic activity exhibited by these compounds, parabens and bisphenols, which may be correlated to their accentuated carcinogenic potential. In this context, the primary objective of this work is to study the possible interaction of these substances with the catalase enzyme and with hormone receptors using the methodology known as molecular docking. Thus, this study aims to verify whether parabens and bisphenols frequently present in cosmetics are possibly harmful or not to human health. Catalase is an enzyme with an antioxidant function and is responsible for the decomposition of hydrogen peroxide, resulting from the cellular metabolism of animals and plants. Hydrogen peroxide is toxic to cells and is related to several diseases associated with oxidative stress, making catalase a protective enzyme in the body. In turn, biological receptors are proteins often present in the plasma membrane of cells with the function of interacting/receiving chemical substances called signaling molecules such as hormones and neurotransmitters. In this way, ten parabens and five bisphenols (types A, F, S, C, and AF) were evaluated computationally, using the molecular docking technique, against the enzyme catalase and androgen receptors, glucocorticoids linked to dexamethasone, glucocorticoids with the co-crystallized mifepristone drug, and estrogens. Molecular docking experiments were performed using the ArgusLab software and providing each substance or binder with the respective macromolecule interaction energies in kcal/mol. The structures of each ligand and the respective macromolecules were extracted from the PubChem and PDB (Protein Data Base) databases, respectively. Using the interaction energies, it was possible to calculate the voltage constant of each ligand against the macromolecules and the mean squared deviation. Re-docking experiments were also controlled for all macromolecules using co-crystallized drugs or biomolecules as ligands at their respective active sites. Through the results obtained, the biologically active binders were evaluated for macromolecules with emission energy values below -6.00 Kcal/mol. Among the evaluated parabens, the highest analyzed was verified for the dodecylparaben derivative with energy equal to -10.69 kcal/mol for the catalase enzyme. Concerning bisphenols, the most significant interaction observed refers to the compound bisphenol C with an energy of -14.3392 kcal/mol for the androgen receptor.

Keywords: cosmetics; parabens; bisphenols; molecular docking; catalase; hormone receptors; *ArgusLab*.