

VI SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA XXIV SEMANA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA URCA

13 a 17 de Dezembro de 2021

Tema: "Centenário de Paulo Freire: contribuição da divulgação científica e tecnológica em defesa da vida, da cidadania e da educação"

EFEITO ANTIMICROBIANO DO GOSSYPOL

Maria Elenilda Paulino da Silva¹, Mariana dos Santos Santana², Carlos Vinicius Barros Oliveira³, Luciene Ferreira de Lima⁴, Maria Flaviana Bezerra Moraes Braga⁵

RESUMO

O gossypol, é um composto polifenólico que possui uma coloração amarelada, é encontrado em espécies de plantas de algodoeiro do gênero *Gossypium* em órgãos como folhas, raízes, hastes, sementes, além de apresentar características bioativas descritas como atividade antimicrobiana, antitumoral, antiviral, antiparasitária e também agir como um contraceptivo masculino. Esse estudo trata de uma uma revisão a qual foram utilizadas as bases de dados como *Pubmed*, *Scopus*, *Bireme*, *SciELO*, *Science Direct*, *DOAJ*, *Web of Science*. Foi possível verificar, a atividade antimicrobiana desse composto contra cepas padrão de *Staphylococcus aureus*, um dos patógenos humanos responsáveis por infecções nosocomiais, também foi avaliado contra isolados clínicos sensíveis e resistentes a metilina. Alguns derivados de gossypol, mostraram efeito inibitório no crescimento da espécie de fungo *Fusarium oxysporum*, esses derivados sendo capazes de formar complexos com NaClO_4 , assim, obtendo uma melhor atividade antifúngica contra essa espécie. O gossypol juntamente com alguns dos seus derivados inibiram o crescimento de certas espécies de bactérias, os mesmos apresentando melhor efeito que o próprio gossypol contra *S. aureus*. Além disso, também mostrou efeito antibacteriano mais efetivo em Gram-positivas do que em Gram-negativas, isso devido as diferentes estruturas na parede e membrana celular, as quais influenciam no transporte desse composto. Embora tenha sido comprovado em alguns estudos, há poucos relatos na literatura sobre a atividade antimicrobiana desse composto, tornando necessário novas pesquisas que contribuam para o tratamento de doenças e infecções causadas por agentes microbianos.

Palavras-chave: Bactérias. Fungos. Composto antimicrobiano. Derivados. Gênero *Gossypium*.

¹ Universidade Regional do Cariri, e-mail: elenilda.paulino@urca.br

² Universidade Regional do Cariri, e-mail: mariana.santana@urca.br

³ Universidade Regional do Cariri, e-mail: vinicius.oliveira@urca.br

⁴ Universidade Regional do Cariri, e-mail: luciene.ferreira@urca.br

⁵ Universidade Regional do Cariri, e-mail: flaviana.morais@urca.br

VI SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA

XXIV SEMANA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA URCA

13 a 17 de Dezembro de 2021

Tema: "Centenário de Paulo Freire: contribuição da divulgação científica e tecnológica em defesa da vida, da cidadania e da educação"

INTRODUÇÃO

O gossypol, é um composto polifenólico de fórmula molecular $C_{30}H_{30}O_8$ (PUBCHEM, 2021), é natural de algumas espécies de plantas do algodoeiro como *Gossypium hirsutum*, *G. mustelinum*, *G. anomalum*, *G. sturtianum*, *G. darwinii*, *G. arboreum*, *G. barbadense* (família Malvaceae) (STIPANOVIC *et al.*, 2005). O mesmo possui uma coloração amarelada e pode ser encontrado em diversas partes da planta como folhas, raízes, hastes e tendo como principal fonte as sementes. Esse composto foi isolado pela primeira vez em 1899, e o seu nome é derivado do gênero da planta (*Gossypium*), associado com a terminação "ol" que faz referência ao fenol (KAMGA *et al.*, 2001; SOTO-BLANCO, 2008).

O gossypol pode ser encontrado em duas formas isoméricas distintas, (+)- e (-) – gossypol, sendo o isômero (-)- considerado o mais tóxico entre os dois principalmente para animais (SOTO-BLANCO, 2008). Esse composto atua como mecanismo de defesa natural contra o ataque de pragas e insetos nas plantas (KONG, 2010; GADELHA *et al.*, 2014), constitui um composto anti-inflamatório que tem sido estudado desde a década de 1960, na ocasião de sua descoberta como agente contraceptivo masculino, sendo atualmente conhecidas várias características bioativas descritas como atividade antimicrobiana, antitumoral, antiviral e antiparasitária (DODOU, 2005; MAJOLO *et al.*, 2019).

Devido a potencial toxicidade sua aplicação como droga terapêutica acaba se tornando um problema, fato esse baseado na existência de dois grupamentos aldeídos. A conversão do gossypol em dupla base de Schiff amplia seu campo de aplicação para o uso terapêutico, tendo em vista que esta possui toxicidade reduzida (PRZYBYLSKI, 2003)

Foi relatado também, em estudos anteriores a atividade antifúngica do gossypol e alguns dos seus derivados como gossipolona e apogossipolona no crescimento das espécies de *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus alliaceus*, *Fusarium graminearum*, *Fusarium moniliforme*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium corylophilum* e *Stachybotrys atra*. (MELLON *et al.*, 2012).

OBJETIVO

Relatar os principais achados na literatura relacionados à atividade antimicrobiana do gossypol, bem como alguns dos seus derivados.

METODOLOGIA

Os trabalhos utilizados foram publicações datadas de 2000 até 2019, os quais relatam a atividade antimicrobiana contra algumas espécies de fungos e bactérias patogênicos de humanos, animais e plantas. Suas palavras são combinações como "Gossypol + atividade antibacteriana", "Gossypol + atividade antifúngica", "Gossypol + derivados" e "Gossypol + bioatividade". A pesquisa foi realizada com o auxílio das bases de dados com *Pubmed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), *Scopus* (www.scopus.com), *Bireme*

VI SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA XXIV SEMANA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA URCA

13 a 17 de Dezembro de 2021

Tema: "Centenário de Paulo Freire: contribuição da divulgação científica e tecnológica em defesa da vida, da cidadania e da educação"

(<https://bvsalud.org/>), Scielo (www.scielo.org), Science Direct (www.sciencedirect.com), DOAJ (<https://doaj.org>), Web of Science (www.webofknowledge.com).

RESULTADOS

Foram encontrados um total de 20 trabalhos relatando a bioatividade do gossypol e dentre estes, três relatam a atividade antibacteriana e quatro, o efeito antifúngico. Estudos destacam que o gossypol (**figura 1**) juntamente com alguns dos seus derivados bases de Schiff e hidrazona são capazes de inibir o crescimento de certas espécies de bactérias. Em testes preliminares por método de difusão em disco foi verificada atividade antimicrobiana na concentração de 400 µg / disco, contra cepas padrão de *Staphylococcus aureus*, sendo os derivados apresentando um efeito inibitório maior que o próprio gossypol contra *S. aureus* que pode ser tanto resistentes quanto suscetíveis à metilicina (MRSSA-MSSA) (PRZYBYLSKI *et al.*, 2009; KESHMIRI-NEGHBAB E GOLIAEI, 2014). Além disso, foi relatado que o gossypol é um agente antibacteriano mais ativo em bactérias Gram-positivas do que em Gram-negativas.

Bases de Schiff de gossypol alquilamina, oximas e derivados de hidrazonas foram avaliados quanto às suas atividades biológicas na área de pesticidas botânicos. Além disso, os mesmos mostraram atividades fungicidas, exibindo excelente efeito contra *Physalospora piricola*. Alguns derivados de gossypol aza, mostraram efeito inibitório no crescimento da espécie de fungo *Fusarium oxysporum*, em concentrações de 20 lg / mL e 1 lg / mL e também em concentrações mais baixas como 0,5 lg / mL e 0,1 lg / mL, esses derivados sendo capazes de formar complexos com NaClO₄, assim, obtendo uma melhor atividade antifúngica contra essa espécie (LI *et al.*, 2015).

Um ensaio foi feito para averiguar a citotoxicidade do gossypol em relação à natureza atóxica e o uso seguro dos compostos. Esses estudos se deram através do uso de ensaio de MTT em células de fibroblastos 3T3 de camundongos, e assim, se mostraram probabilidades de serem tóxicos apenas o ácido gossípico acético e gossípido tiocarbamida com valores de IC₅₀ 2,07 ± 0,61 e 5,00 ± 1,89 µM, respectivamente. O restante das amostras não se mostram tóxicas, apresentando valores superiores a 100 µM em relação a cicloheximida, a qual foi utilizada como padrão (IC₅₀ = 0,3 ± 0,089 µM) (ABBAS *et al.*, 2016).

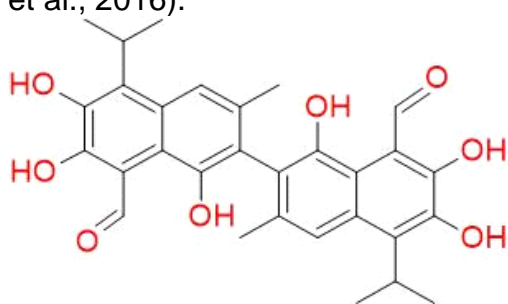


Figura 1: Estrutura geral do Gossypol.

VI SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA XXIV SEMANA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA URCA

13 a 17 de Dezembro de 2021

Tema: "Centenário de Paulo Freire: contribuição da divulgação científica e tecnológica em defesa da vida, da cidadania e da educação"

Tabela 1: Compostos de gossypol com efeito antimicrobiano.

Atividade antimicrobiana	Derivados de Gossypol	Ensaio/ Concentrações / Dosagem	Referências
Atividade antifúngica: <i>Physalospora piricola</i> , <i>Fusarium oxysporum</i> ,	Bases de Schiff de gossypol alquilamina, oximas e derivados de hidrazonas.	Concentrações de 20 lg / mL e 1 lg / mL; concentrações mais baixas 0,5 lg / mL e 0,1 lg / mL	Przybylski <i>et al.</i> (2009); Li <i>et al.</i> (2015).
Atividade antibacteriana: <i>Staphylococcus aureus</i> , Gram-positivas, Gram-negativas	Gossypol e seu heterocíclico Derivados.	Teste pelo método de difusão em disco, 400 µg / disco.	Przybylski <i>et al.</i> (2009)
Citotoxicidade	Ácido gossipol acético e gossipolideno tiocarbamida.	Ensaio de MTT em células de fibroblasto de camundongo 3T3: valores de IC50 2,07 ± 0,61 e 5,00 ± 1,89 µM.	Abbas <i>et al.</i> (2016)

CONCLUSÃO

Foram encontrados poucos relatos na literatura sobre os efeitos antimicrobianos do gossypol, embora tenha sido comprovado que ele, junto com seus derivados apresentem atividades antimicrobianas importantes contra espécies de fungos e bactérias patogênicas de animais, plantas e humanos. É necessário novas pesquisas para uma investigação maior desse composto, apontando possíveis descobertas de novos medicamentos para doenças e sintomas causados por estes agentes microbianos.

REFERÊNCIAS

ABBAS, G., *et al.*, Identification of natural products and their derivatives as promising inhibitors of protein glycation with non-toxic nature against mouse fibroblast 3T3 cells. **Journal. Phytomedicine**. 8, 533–540, 2016.

DODOU, K. *et al.*, Synthesis of gossypol atropisomers and derivatives and evolution of their anti-proliferative and anti-oxidant activity. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**. 13, 4228-4237, 2005.

GADELHA, I. C. N. *et al.*, Gossypol toxicity from cottonseed products. **The Scientific World Journal**, v. 2014, 2014.

VI SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA XXIV SEMANA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA URCA

13 a 17 de Dezembro de 2021

Tema: "Centenário de Paulo Freire: contribuição da divulgação científica e tecnológica em defesa da vida, da cidadania e da educação"

KAGMA, R; KAYEM, G. J; ROUXHET, P. G. Adsorption of gossypol from cottonseed oil on oxides. **Journal of Colloid and Interface Science**. v.232, p.198-206, 2001.

KONG, G.; DAUD, M. K.; ZHU, S. **Effects of pigment glands and gossypol on growth, development and insecticide-resistance of cotton bollworm (*Heliothis armigera* (Hübner))**. Crop protection, v. 29, n. 8, p. 813-819, 2010.

LI, L. et al., Synthesis and antiviral, insecticidal, and fungicidal activities of gossypol derivatives containing alkylimine, oxime or hydrazine moiety. **Bioorganic Medicinal Chemistry**. 24, 474–483, 2015.

MAJOLO, F. *et al.*, Medicinal plants and bioactive natural compounds for cancer treatment: Important advances for drug discovery. **Phytochemistry Letters**, v. 31, p. 196-207, 2019.

MELLON, J. E. *et al.*, Inhibitory Effects of Gossypol, Gossypolone, and Apogossypolone on a Collection of Economically Important Filamentous Fungi. **Journal Of Agricultural and Food Chemistry**, Department of Chemistry, University of New Orleans, New Orleans, Louisiana 70148, United States, 2012.

MLA-Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia. "PubChem Compound Summary for CID3503,Gossypol "PubChem", <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gossypol> . Acessado em 16 de novembro de 2021.

PRZYBYLSKI, P. Spectroscopic study PM5 semiempirical calculations of tautomeric forms of gossypol Schiff base with n-butylamine in the solid state and in the solution. **Journal of Molecular Structure**, v. 646, p.161-168, 2003.

PRZYBYLSKI, P. *et al.*, Synthesis, crystal structures and antibacterial activity studies of aza-derivatives of phytoalexin from cotton plant – gossypol. **European Journal of Medicinal Chemistry**, Medical University, Department of Pharmaceutical Microbiology, Oczki 3, 02-007 Warsaw, Poland, 2009.

PRZYBYLSKI, P. *et al.*, Antifungal activity of alkyl and heterocyclic aza-derivatives of gossypol as well as their complexes with NaClO₄ against *Fusarium oxysporum*, **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, Institute of Medical Physics and Biophysics Charité, Universitätsmedizin Berlin Campus Charité Mitte, Ziegelstr. 5/9, 10117 Berlin, Germany, 2009.

STIPANOVIC, R.D. *et al.* Occurrence of (+)- and (-)-gossypol in wild species of cotton and in *Gossypium hirsutum* Var. *marie-galante* (Watt) Hutchinson. **Journal Agricultural and Food Chemistry** 53, 16, 6266–6271. 2005.

VI SEMANA UNIVERSITÁRIA DA URCA
XXIV SEMANA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA URCA

13 a 17 de Dezembro de 2021

Tema: "Centenário de Paulo Freire: contribuição da divulgação científica e tecnológica em defesa da vida, da cidadania e da educação"

SOTO-BLANCO B. **Gossipol e fatores anti-nutricionais da soja**, p.531-545.
In: Spinosa H.S., Górnaiak S.L. & Palermo Neto J. (ed.) *Toxicologia Aplicada à Veterinária*. Manole, São Paulo. 2008