

ESTUDOS *IN SILICO* PARA IDENTIFICAÇÃO DE LÍQUIDOS IÔNICOS CONTRA A CEPA MULTIRRESISTENTE DE *Candida albicans* (ATCC 10231)

Valéria V. M. Paixão¹; Joyce T. da C. dos Santos²; Eduardo. B. Alves³; Yria J. A. Santos⁴; Elaine S. Conceição⁵; Tiago B. Oliveira⁶

¹⁻⁶ Computer Aided-Science Research Group, Laboratório de Análises de Alimentos e Bebidas, Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, Sergipe, Brasil

Palavras-Chave: Triagem virtual, QSAR, Aprendizado de máquina.

Introdução

Líquidos iônicos (ILs) são sais no estado líquido a temperaturas inferiores a 100 °C, formados por um cátion orgânico e um ânion orgânico ou inorgânico que podem ser misturados e combinados para criar uma vasta gama de compostos.^{1,2} Os ILs possuem propriedades físico-químicas únicas, incluindo alta estabilidade térmica, baixa inflamabilidade, pressão de vapor desprezível e excelentes capacidades de solvatação para uma ampla variedade de compostos polares e apolares.¹ Ademais, os ILs têm sido extensivamente estudados em aplicações eletroquímicas, biomédicas, solventes verdes, catálise e agentes medicinais.^{2,3} Geralmente, esta classe de compostos consiste em grupos hidrofóbicos, que é a parte farmacologicamente ativa e outro grupo hidrofílico, responsável pela solubilidade em água.⁴ Além disso, devido a facilidade de diversas combinações estruturais de ânion e cátion para exibir atividades biológicas específicas, os ILs apresentam grande potencial na área farmacêutica.⁵ O interesse recente pelos ILs como agente antifúngico tem aumentado devido a sua capacidade bactericida/fungicida e bacteriostático/fungistático, principalmente contra *S. aureus*, *E. coli*, *C. Albicans* e *A. niger*.^{5, 6,7} Atualmente, os ILs destaca-se como ativos promissores para o combate a infecções causadas por fungos.⁸ A proliferação de fungos como *Cândida albicans*, por exemplo é prejudicada pela exposição a ILs.⁹

A maioria das infecções humanas causadas por fungos são da espécie da *Cândida (candidíase)*.¹⁰ As infecções fúngicas causadas por esta espécie representa um desafio significativo à saúde pública, causando altas taxas de mortalidade que pode ser associada ao aumento de ocorrência de candidíase sistêmica invasiva e casos de septicemia, especialmente em pacientes imunocomprometidos.¹¹ A *Cândida albicans* o agente etiológico predominante nas candidíases ⁶ e é o terceiro microrganismo mais isolado da corrente sanguínea em pacientes hospitalizados.¹¹ Essa espécie de fungo coloniza o trato gastrointestinal, oral e genital de forma assintomática. No entanto, quando a integridade da barreira mucosa e o sistema imunológico do hospedeiro estão comprometidos a *C. albicans* pode migrar através do epitélio e acessar nichos anatômicos mais profundos, onde pode causar infecções.¹⁰

Atualmente, as classes de antifúngicos utilizadas para o tratamento da candidíase são os azólicos, polienos, alilaminas e equinocandinas. O fluconazol é o fármaco mais utilizado no tratamento da candidíase devido a sua alta disponibilidade, baixo custo e disponibilidade de administração em várias formulações. No entanto, a resistência das espécies de *Cândida* ao fluconazol torna esse fármaco menos atraente no cenário atual.⁸

A atividade antimicrobiana de IIs contra a *C. albicans* ATCC 10231 e diversas outras cepas de microrganismos tem sido extensivamente relatada na literatura. Em alguns casos, a atividade antimicrobiana tem sido avaliada por métodos de difusão em disco de ágar, expressa como o diâmetro da zona de inibição do crescimento microbiano.^{12,13,14} Em outros, foram aplicados diversos protocolos baseados em microdiluição em caldo para determinar a concentração inibitória mínima (MIC, do inglês Concentração Inibitória Mínima).^{8,15,16,17,18,19,20,21} No entanto, até onde sabemos, este é o primeiro estudo a desenvolver modelos QSAR (do inglês, *Quantitative Structure-Activity Relationship*) a partir de IIs testados experimentalmente contra a cepa padrão *C. albicans* ATCC 10231 para a previsão de da MIC de IIs contra esta cepa multirresistente ao itraconazol, voriconazol, anidulafungina e também ao fluconazol.^{22,23} Assim, o presente estudo tem por objetivo desenvolver e validar modelos QSAR para realização de uma triagem virtual para seleção de IIs com potencial atividade contra a *C. albicans* ATCC 10231 e, a visualização do modo de ligação dos IIs com MIC $\leq 10 \mu\text{M}$ na enzima Lanosterol-14- α -desmetilase.

Material e Métodos

Seleção do conjunto de dados – Um conjunto de dados com cerca de 200 IIs testados contra *C. albicans* ATCC 10231 foi compilado e usado para desenvolvimento e validação dos modelos QSAR.

Identificação e exclusão de duplicatas - A análise de duplicatas foi baseada na massa molecular e no número de átomos. IIs com valores idênticos foram inspecionados visualmente. Apenas um composto foi mantido quando as atividades experimentais eram iguais, resultando na remoção de 13 IIs.

Representação estrutural dos IIs e otimização geométrica – Um II pode ser representado tanto como um composto único quanto uma mistura de íons.²⁴ A literatura frequentemente descreve os ânions e cátions constituintes dos IIs de forma separada.²⁵ No presente estudo, optou-se por representar os IIs como mistura de íons, porém a geometria molecular foi otimizada para cada íon individualmente, utilizando o método semi-empírico PM7 implementado no software MOPAC.

Cálculo de descritores – Após a otimização geométrica mais de 4.000 descritores químicos 2D e 3D foram calculados para os cátions e ânions separadamente e foram concatenados em uma única tabela de descritores que caracterizou o conjunto de IIs (A+/B-).

Redução e Pré-seleção de descritores – I) Exclusão das variáveis com variância abaixo de 0,01; II) Normalização dos valores de descritores de 0 a 1; III) Variáveis com correlação acima de 0,95 entre si foram removidas e IV) Algoritmo GLMBoost para pré-seleção de descritores.

Divisão do Conjunto de Dados – O conjunto de dados, formado por 206 II testados experimentalmente em *C. albicans* ATCC 10231, foi dividido em dois subconjuntos: treino e teste em uma proporção de 80:20, respectivamente de forma aleatória.

Seleção de Descritores e Modelagem QSAR - O algoritmo genético (GA) foi usado para selecionar os descritores mais relevantes para o modelo QSAR para uso de algoritmos,

tais como, Suport Vector Machine, Artificial Neural Network, Regressão Linear, Random Forest, etc.

Análise da Colinearidade – A multicolinearidade entre os descritores selecionados foi avaliada por meio do cálculo do Fator de Inflação da Variância (VIF, do inglês *Variance Inflation Factor*). O VIF quantifica a multicolinearidade ao considerar a relação entre cada variável independente e todas as outras variáveis independentes presentes no modelo. Seu cálculo é dado por:

$$\text{VIF} = \frac{1}{1 - R_i^2}$$

Onde R_i^2 representa a proporção da variância na i -ésima variável independente que pode ser explicada pelas demais variáveis independentes no modelo.²⁷ Valores de VIF entre 5 a 10 indicam forte colinearidade entre as variáveis.²⁸

Domínio de Aplicabilidade (APD) – O espaço químico foi calculado pelo valor médio normalizado da distância euclidiana para cada composto do conjunto de treino e teste.

Validação dos modelos QSAR – Validado internamente com a estratégia Leave-one-out e externamente com o conjunto de teste.

Triagem Virtual – A triagem virtual para a identificação de novos LIs com atividade contra a *C. albicans* ATCC 10231 foi realizada em dois bancos de dados previamente construídos formados por LIs que passaram pelo domínio de aplicabilidade do modelo: (i) Banco de dados com atividade antibacteriana (BdAtA) formado por 788 Lis e (ii) Banco de dados com atividade fúngica (BdAtF) com 276 Lis.

Resultados e Discussão

Redução e Pré-seleção de descritores

A seleção de variável foi realizada em duas etapas de redução: primeiramente foi realizada uma pré-redução onde foram removidos 1.671 descritores com variância abaixo de 0,01, sequencialmente foram normalizados com valores de zero a um e com o objetivo de evitar redundância nas informações dos descritores foram excluídos 786 variáveis com correlação acima de 0,95 entre si. Na segunda etapa foram pré-selecionados 57 descritores usando o algoritmo de modelo linear generalizado impulsionado (GLMBoost, do inglês Boosted generalized linear model).

Seleção de descritores e Modelagem QSAR

Após a etapa anterior, com auxílio de algoritmo genético (GA), selecionou-se onze descritores para a construção do modelo QSAR. Destes, quatro descrevem os ânions e sete descrevem os cátions, todos do tipo 2D. No que tange aos descritores de ânions, destaca-se o descritor nArOH, que quantifica a presença de grupos hidroxila aromáticos. Adicionalmente, o descritor de índice de estado E, MaxsOH, representa o valor máximo de uma propriedade associada aos grupos hidroxila na estrutura do ânion. Descritores topológicos, como F10[C-C] (frequência de pares de átomos de carbono separados por 10 ligações) e F01[O-S] (frequência de pares oxigênio-enxofre separados por uma ligação), também foram selecionados.

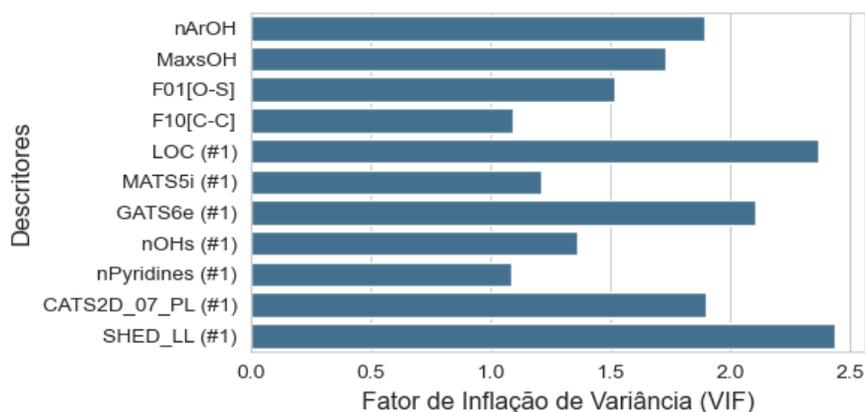
Para os cátions, o conjunto de descritores engloba o índice cêntrico em loop (descriptor topológico LOC), bem como descritores de autocorrelação 2D, como MATS5i (considera o potencial de ionização de átomos a 5 ligações de distância) e GATS6e (avalia a eletronegatividade entre átomos separados por 6 ligações). Adicionalmente, foram selecionados descritores funcionais, como nOHs (número de álcoois secundários) e nPyridines (número de grupos piridínicos) e descritores de farmacóforo, como CATS2D_07_PL (relação entre regiões de carga positiva e lipofílicas, considerando átomos a 7 ligações de distância) e SHED_LL (características de lipofilicidade).

A atividade antimicrobiana dos LIs está diretamente relacionada ao caráter hidrofóbico do cátion, o qual aumenta com o alongamento da cadeia alquílica.^{29,30} Por outro lado, o ânion, embora com papel secundário, contribui para o mecanismo de ação dos LIs por meio de seu caráter hidrofílico.^{31,32,33} A análise dos descritores moleculares selecionados proporciona uma compreensão mais aprofundada da relação entre a estrutura dos LIs e sua atividade antimicrobiana. Entre os descritores avaliados, destacam-se os que estão associados ao cátion, como os descritores farmacofóricos CATS2D_07_PL e SHED_LL, que evidenciam as propriedades hidrofóbicas do cátion. Quanto aos descritores relacionados ao ânion, observa-se que eles reforçam as características hidrofílicas da molécula. Dessa forma, conclui-se que a estratégia de cálculo dos descritores de maneira independente foi eficaz na identificação das principais características de cada íon, que são determinantes para a atividade antimicrobiana dos LIs.

A intercorrelação entre os descritores moleculares foi avaliada por meio do fator de inflação da variância (VIF, do inglês Variance Inflation Factor). Como é possível observar na Figura 1, os valores de VIF estão abaixo de 3, todos abaixo do valor limite de 5 indicando não haver multicolinearidade significativa entre os descritores. O modelo de QSAR foi construído para prever a atividade biológica (em -pMIC) de LIs contra a *C. albicans* utilizando os descritores selecionados e o algoritmo LibSVM com kernel radial no modelo QSAR.

O modelo construído possui boa precisão, robustez e capacidade preditiva satisfatória, com um coeficiente de determinação (R_{ext}^2) superior a 0,6³⁴ e baixos valores de RMSE e MAE.³⁵ Os parâmetros estatísticos do modelo construído foram: $R_{ext}^2 = 0,805$, RMSE = 0,429 e MAE = 0,342. Além disso, o modelo passou pelo APD confirmando que o espaço químico coberto pelo conjunto de treino engloba adequadamente os compostos no conjunto de teste externo. Desta forma, o modelo apresentado foi selecionado para a realização da triagem virtual (VS).

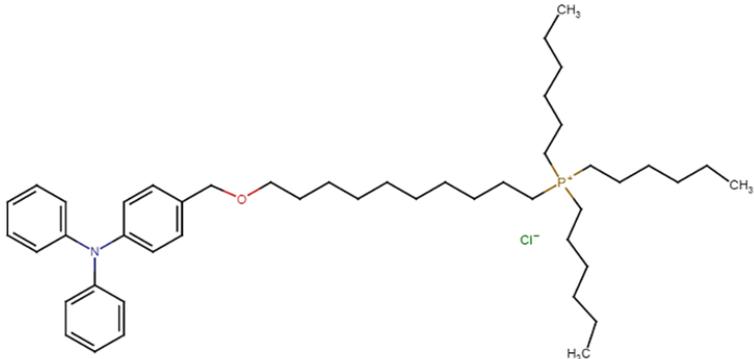
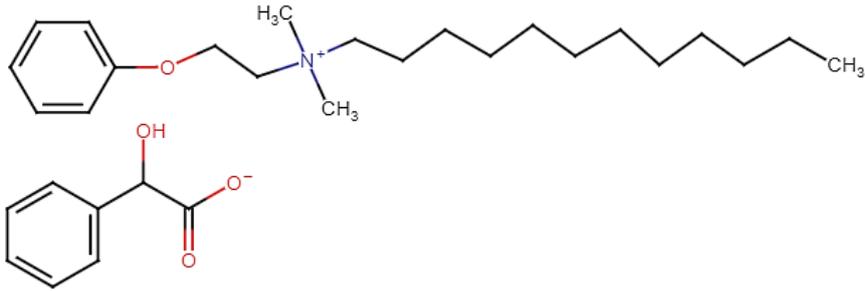
Figura 1: Análise do Fator de Inflação de Variância dos descritores selecionados.



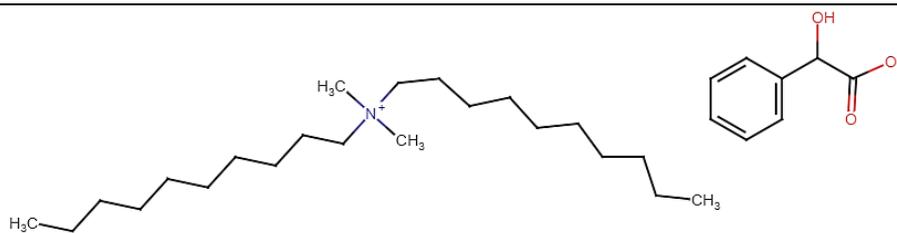
Triagem Virtual

Inicialmente, foi realizado a verificação de domínio de aplicabilidade para verificar quais LIs dos bancos de dados de triagem fazem parte do espaço químico do modelo construído. Para os bancos BdAtA e BdAtF 666 e 219 LIs, respectivamente passaram pelo APD sinalizando que as previsões para esses LIs são confiáveis. A tabela 1 mostra os LIs que foram selecionados pela VS com valores preditos de MIC $\leq 10 \mu\text{M}$.

Tabela 1: ILs selecionados com menores valores de MIC pela VS.

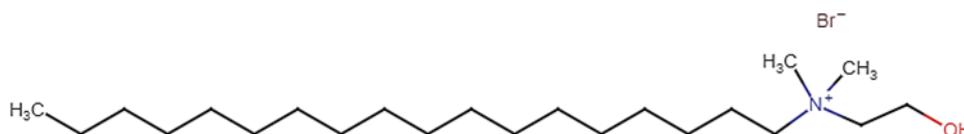
ID	Líquidos Iônicos
LI1040	 <p>pMIC -0.347 MIC 2.224 μM</p>
LI635	 <p>pMIC -0.388 MIC 2.442 μM</p>

LI631



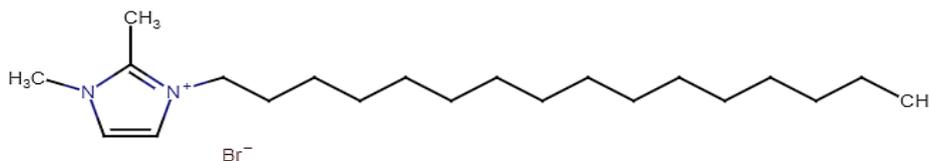
pMIC -0.505
MIC 3.197 μ M

LI892



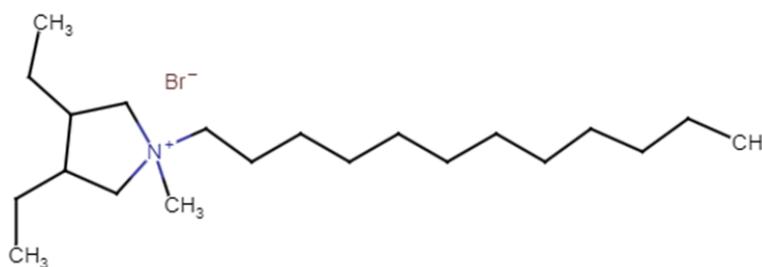
pMIC -0,662
MIC 4,594 μ M

LI1009



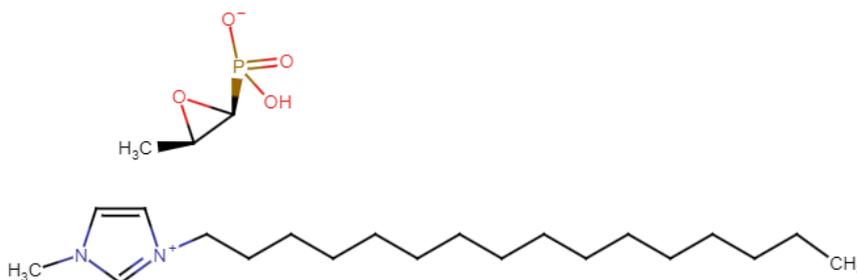
pMIC -0,754
MIC 5,677 μ M

LI309



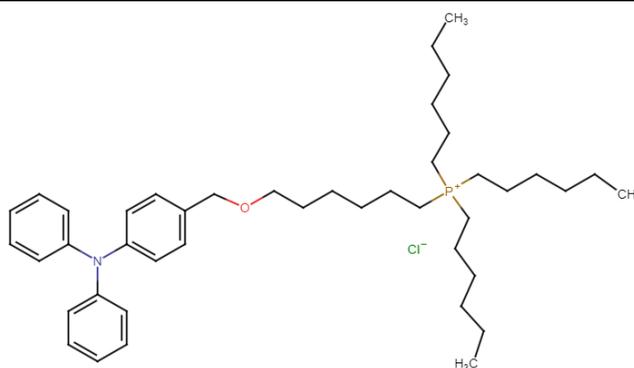
pMIC -0,813
MIC 6,506 μ M

LI885



pMIC -0,883
MIC 7,632 μ M

LI1037

pMIC -0,902
MIC 7,983 μM

Dentre os LIs selecionados com menores valores de MIC contra a *C. albicans* ATCC 10231, é possível agrupá-los em quatro principais classes mais estudadas na literatura com atividade antimicrobiana: imidazol, tetraalquilfosfônio, amônio quartenário e pirrolidínico. Entre os LIs da classe tetraalquilfosfônio, o composto LI1040 foi previsto como o mais ativo. Em contraste, o LI1037 apresentou um valor de MIC maior, possivelmente devido ao menor comprimento do espaçador entre o grupo fosfônio e a trifetilamina, já que estudos mostram que espaçadores de 6 a 10 átomos de carbono entre essas estruturas podem aumentar a atividade antibacteriana.³⁶ Os LIs de amônio quaternário, como LI635 e LI631, mostraram, em estudos experimentais atividade antimicrobiana.³⁷ O LI a base de colina (LI892) com longas cadeias laterais (14 a 18 átomos de carbono) apresentam atividade antimicrobiana.³⁸ Ao comparar a atividade prevista para os LIs a base de imidazol (LI1009 e LI885) observa-se que o LI1009 apresentou menores valores de MIC, esse resultado pode estar relacionado as substituições do grupo imidazólico que em estudos realizados por Cole e colaboradores³⁹ mostraram que substituições nos grupos C1 e C3 por grupos hidrofóbicos aumentam a atividade antibacteriana. Por fim, o LI309, da classe pirrolidínico, demonstrou atividade antimicrobiana, conforme relatado na literatura, devido à sua longa cadeia lateral.⁴⁰ Assim, o modelo desenvolvido demonstrou capacidade preditiva para a atividade de LIs com cadeias alquílicas longas (C12-C18) contra *C. albicans* ATCC 10231, corroborando com os dados já existentes na literatura científica sobre essas classes de compostos.

Conclusões

Na presente pesquisa foi desenvolvido e validado modelo QSAR usando o algoritmo Lib_SVM com o kernel radial em que apresentou métricas estatísticas válidas e, portanto, foi selecionado para realização da triagem virtual em dois bancos de dados de LIs com atividade antibacteriana e antifúngica. O modelo previu oito LIs com valores de MIC $\leq 10\mu\text{M}$ da classe dos imidazóis, tetraalquilfosfônio, amônio quartenário e pirrolidínico. Além disso, vale salientar que a estratégia na qual os descritores foram calculados para o cátion e ânion separadamente permitiu construir modelo validado.

Agradecimentos

A CAPES, o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

1. Florio, W.; Becherini, S.; D'Andrea, F.; Lupetti, A.; Chiappe, C.; Guazzelli, L. Comparative Evaluation of Antimicrobial Activity of Different Types of Ionic Liquids. **Mater. Sci. Eng.**, 104, 109907, 2019.
2. Yang, D. D.; Paterna, N. J.; Senetra, A. S.; Casey, K. R.; Trieu, P. D.; Caputo, G. A.; Vaden, T. D.; Carone, B. R. Synergistic Interactions of Ionic Liquids and Antimicrobials Improve Drug Efficacy. **iScience**, 24, 101853, 2021.
- Goel, K.; Bera, S.; Singh, M.; Mondal, D. Synthesis, Photophysical Properties, and Biological Importance of Pyrimidinium Ionic Liquids. **ChemistrySelect** 2019, 4 (23), 6888–6895. <https://doi.org/10.1002/slct.201900868>.
4. Ganapathi, P.; Ganesan, K.; Dharmasivam, M.; Alam, M. M.; Mohammed, A. Efficient Antibacterial Dimeric Nitro Imidazolium Type of Ionic Liquids from a Simple Synthetic Approach. **ACS Omega**, 7 (48), 44458–44469, 2022.
5. Pedro, S. N.; Freire, C. S. R.; Silvestre, A. J. D.; Freire, M. G. The Role of Ionic Liquids in the Pharmaceutical Field: An Overview of Relevant Applications. **Int. J. Mol. Sci.**, 21 (21), 1–50, 2020.
6. Kumar, Y.; Wani, F. A.; Ahmedi, S.; Shamsi, A.; Nadeem, M.; Manzoor, N.; Kamli, M. R.; Malik, M. A.; Rizvi, M. A.; Patel, R. In Vitro Antifungal Activity, Cytotoxicity and Binding Analysis of Imidazolium Based Ionic Liquids with Fluconazole: DFT and Spectroscopic Study. **J. Mol. Liq.**, 401, 124631, 2024.
7. Kumar, Y.; Wani, F. A.; Ahmedi, S.; Shamsi, A.; Nadeem, M.; Manzoor, N.; Kamli, M. R.; Malik, M. A.; Rizvi, M. A.; Patel, R. In Vitro Antifungal Activity, Cytotoxicity and Binding Analysis of Imidazolium Based Ionic Liquids with Fluconazole: DFT and Spectroscopic Study. **J. Mol. Liq.**, 401, 124631, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.124631>.
8. Reddy, G. K. K.; Nancharaiah, Y. V. Alkylimidazolium Ionic Liquids as Antifungal Alternatives: Antibiofilm Activity Against Candida Albicans and Underlying Mechanism of Action. **Front. Microbiol.**, 11, 1–15, 2020.
9. Kaur, N.; Mithu, V. S.; Kumar, S. A Review on (Eco)Toxicity of Ionic Liquids and Their Interaction with Phospholipid Membranes. **J. Mol. Liq.**, 397, 124095, 2024.
- Lopes, J. P.; Lionakis, M. S. Pathogenesis and Virulence of Candida Albicans. **Virulence** 2022, 13 (1), 89–121. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.2019950>.
11. Pereira, R.; dos Santos Fontenelle, R. O.; de Brito, E. H. S.; de Morais, S. M. Biofilm of Candida Albicans: Formation, Regulation and Resistance. **J. Appl. Microbiol.**, 131 (1), 11–22, 2021.
12. Trush, M. M.; Semenyuta, I. V.; Hodyna, D.; Ocheretniuk, A. D.; Vdovenko, S. I.; Rogalsky, S. P.; Kalashnikova, L. E.; Blagodatnyi, V.; Kobzar, O. L.; Metelytsia, L. O. Functionalized Imidazolium-Based Ionic Liquids: Biological Activity Evaluation, Toxicity Screening, Spectroscopic, and Molecular Docking Studies. **Med. Chem. Res.**, 29 (12), 2181–2191, 2020.
13. Trush, M.; Metelytsia, L.; Semenyuta, I.; Kalashnikova, L.; Papeykin, O.; Venger, I.; Tarasyuk, O.; Bodachivska, L.; Blagodatnyi, V.; Rogalsky, S. Reduced Ecotoxicity and Improved Biodegradability of Cationic Biocides Based on Ester-Functionalized Pyridinium Ionic Liquids. **Environ. Sci. Pollut. Res.**, 26 (5), 4878–4889, 2019.
14. Trush, M. M.; Semenyuta, I. V.; Vdovenko, S. I.; Rogalsky, S. P.; Lobko, E. O.; Metelytsia, L. O. Synthesis, Spectroscopic and Molecular Docking Studies of Imidazolium and Pyridinium Based Ionic Liquids with HSA as Potential Antimicrobial Agents. **J. Mol. Struct.**, 1137, 692–699, 2017.
15. Niemczak, M.; Kaczmarek, D. K.; Klejdysz, T.; Gwiazdowska, D.; Marchwińska, K.; Pernak, J. Ionic Liquids Derived from Vitamin C as Multifunctional Active Ingredients for Sustainable Stored-Product Management. **ACS Sustain. Chem. Eng.**, 7 (1), 1072–1084, 2019.
16. Messali, M. Eco-Friendly Synthesis of a New Class of Pyridinium-Based Ionic Liquids with Attractive Antimicrobial Activity. **Molecules**, 20 (8), 14936–14949, 2015.
17. Borowiecki, P.; Milner-Krawczyk, M.; Brzezińska, D.; Wielechowska, M.; Plenkiewicz, J. Synthesis and Antimicrobial Activity of Imidazolium and Triazolium Chiral Ionic Liquids. **European J. Org. Chem.**, 4, 712–720, 2013.
18. Hough-Troutman, W. L.; Smiglak, M.; Griffin, S.; Matthew Reichert, W.; Mirska, I.; Jodynis-Liebert, J.; Adamska, T.; Nawrot, J.; Stasiewicz, M.; Rogers, R. D.; Pernak, J. Ionic Liquids with Dual Biological Function: Sweet and Anti-Microbial, Hydrophobic Quaternary Ammonium-Based Salts. **New J. Chem.**, 33 (1), 26–33, 2009.

19. Walkiewicz, F.; Materna, K.; Kropacz, A.; Michalczyk, A.; Gwiazdowski, R.; Praczyk, T.; Pernak, J. Multifunctional Long-Alkyl-Chain Quaternary Ammonium Azolate Based Ionic Liquids. **New J. Chem.**, 34 (10), 2281–2289, 2010.
20. Pernak, J.; Sobaszekiewicz, K.; Mirska, I. Anti-Microbial Activities of Ionic Liquids. **Green Chem.**, 5 (1), 52–56, 2003.
21. Łuczak, J.; Jungnickel, C.; Łacka, I.; Stolte, S.; Hupka, J. Antimicrobial and Surface Activity of 1-Alkyl-3-Methylimidazolium Derivatives. **Green Chem.**, 12 (4), 593–60, 2010.
22. Suchodolski, J.; Feder-Kubis, J.; Krasowska, A. Antifungal Activity of Ionic Liquids Based on (–)-Menthol: A Mechanism Study. **Microbiol. Res.**, 197, 56–64, 2017.
23. Campos, L. M.; Silva, T. P.; de Oliveira Lemos, A. S.; Mendonça Diniz, I. O.; Palazzi, C.; Novaes da Rocha, V.; de Freitas Araújo, M. G.; Melo, R. C. N.; Fabri, R. L. Antibiofilm Potential of *Annona muricata* L. Ethanolic Extract against Multi-Drug Resistant *Candida albicans*. **J. Ethnopharmacol.**, 315, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116682>.
24. Diedenhofen, M.; Klamt, A.; COSMO-RS as a tool for property prediction of IL mixtures—A review. **Fluid Phase Equilibria**, 294, 31–38, 2010.
25. Rybinska-Fryca, A.; Sosnowska, A.; Puzyn, T.; Representation of the Structure—A Key Point of Building QSAR/QSPR Models for Ionic Liquids. **Materials**, 13, 2500, 2020.
26. Ghanem, O. Ben; Mutalib, M. I. A.; El-Harbawi, M.; Gonfa, G.; Kait, C. F.; Alitheen, N. B. M.; Lévêque, J. M. Effect of Imidazolium-Based Ionic Liquids on Bacterial Growth Inhibition Investigated via Experimental and QSAR Modelling Studies. **J. Hazard. Mater.**, 297, 198–206, 2015.
27. O'Brien, R. M.; Dropping Highly Collinear Variables from a Model: Why it Typically is Not a Good Idea. **Social Science Quarterly**, 98, 1, 2017.
28. Ja'afaru, S. C.; Uzairu, A.; Chandra, A.; Sallau, M. S.; Ndukwe, G. I.; Ibrahim, M. T.; Qamar, I. Ligand Based-Design of Potential Schistosomiasis Inhibitors through QSAR, Homology Modeling, Molecular Dynamics, Pharmacokinetics, and DFT Studies. **J. Taibah Univ. Med. Sci.**, 19 (2), 429–446, 2024.
29. Florio, W.; Becherini, S.; D'Andrea, F.; Lupetti, A.; Chiappe, C.; Guazzelli, L. Comparative Evaluation of Antimicrobial Activity of Different Types of Ionic Liquids. **Mater. Sci. Eng. C.**, 104, 109907, 2019.
30. Kumar, Y.; Wani, F. A.; Ahmed, S.; Shamsi, A.; Nadeem, M.; Manzoor, N.; Kamli, M. R.; Malik, M. A.; Rizvi, M. A.; Patel, R. In Vitro Antifungal Activity, Cytotoxicity and Binding Analysis of Imidazolium Based Ionic Liquids with Fluconazole: DFT and Spectroscopic Study. **J. Mol. Liq.**, 401, 124631, 2024.
31. Costa, F. M. S.; Saraiva, M. L. M. F. S.; Passos, M. L. C. Ionic Liquids and Organic Salts with Antimicrobial Activity as a Strategy against Resistant Microorganisms. **J. Mol. Liq.**, 368, 2022.
32. Yoo, B.; Shah, J. K.; Zhu, Y.; Maginn, E. J. Amphiphilic Interactions of Ionic Liquids with Lipid Biomembranes: A Molecular Simulation Study. **Soft Matter**, 10 (43), 8641–8651, 2014
33. Zheng, W.; Huang, W.; Song, Z.; Tang, Z.; Sun, W. Insight into the Structure-Antibacterial Activity of Amino Cation-Based and Acetate Anion-Based Ionic Liquids from Computational Interactions with the POPC Phospholipid Bilayer. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, 22 (27), 15573–15581, 2020.
34. Tropsha, A.; Gramatica, P.; Gombar, V. K. The Importance of Being Earnest: Validation Is the Absolute Essential for Successful Application and Interpretation of QSPR Models. **QSAR Comb. Sci.**, 22 (1), 69–77, 2003.
35. Roy, K.; Kar, S.; Das, R. N. *Selected Statistical Methods in QSAR*, 2015.
36. Brunel, F.; Lautard, C.; di Giorgio, C.; Garzino, F.; Raimundo, J. M.; Bolla, J. M.; Camplo, M. Antibacterial Activities of Mono-, Di- and Tri-Substituted Triphenylamine-Based Phosphonium Ionic Liquids. **Bioorganic Med. Chem. Lett.**, 28 (5), 926–929, 2018.
37. Cybulski, J.; Wiśniewska, A.; Kulig-Adamiak, A.; Dąbrowski, Z.; Praczyk, T.; Michalczyk, A.; Walkiewicz, F.; Materna, K.; Pernak, J. Mandelate and Prolinate Ionic Liquids: Synthesis, Characterization, Catalytic and Biological Activity. **Tetrahedron Lett.**, 52 (12), 1325–1328, 2011.
38. Siopa, F.; Frade, R. F. M.; Diniz, A.; Andrade, J. M.; Nicolai, M.; Meirinhos, A.; Lucas, S. D.; Marcelo, F.; Afonso, C. A. M.; Rijo, P. Acetylcholinesterase Choline-Based Ionic Liquid Inhibitors: In Vitro and in Silico Molecular Docking Studies. **ACS Omega**, 3 (12), 17145–17154, 2018.
39. Cole, M. R.; Li, M.; El-Zahab, B.; Janes, M. E.; Hayes, D.; Warner, I. M. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of β -Lactam Antibiotic-Based Imidazolium- and Pyridinium-Type Ionic Liquids. **Chem Biol Drug Des.**, 78, 33–41, 2011.



63º Congresso Brasileiro de Química
05 a 08 de novembro de 2024
Salvador - BA

40. Qin, J.; Guo, J.; Xu, Q.; Zheng, Z.; Mao, H.; Yan, F. Synthesis of Pyrrolidinium-Type Poly(Ionic Liquid) Membranes for Antibacterial Applications. **ACS Appl. Mater. Interfaces.**, 9 (12), 10504–10511, 2017.