



Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Brasília

Campus Gama

Licenciatura em Química

Pedro Henrique Marques Barboza

**ATIVIDADE ANTILEISHMANIAL DE CHALCONAS E OUTROS CANDIDATOS A
DROGAS: UMA ANÁLISE DO DOCKING MOLECULAR A UM ALVO PROTEICO**

Brasília

2021

Pedro Henrique Marques Barboza

ATIVIDADE ANTILEISHMANIAL DE CHALCONAS E OUTROS CANDIDATOS A DROGAS: UMA ANÁLISE DO DOCKING MOLECULAR A UM ALVO PROTEICO

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Brasília – *Campus Gama*, como requisito parcial para a obtenção do título de licenciado em Química.

Área do conhecimento: Ciências da Saúde e Química Computacional.

Orientador: Prof. Dr. Elvis Sidnei Böes

Brasília
2021

CIP — Catalogação na Publicação

B239a Barboza, Pedro Henrique Marques
Atividade antileishmanial de chalconas e outros candidatos a drogas: uma análise do docking molecular a um alvo proteico / Pedro Henrique Marques Barboza ; orientação Prof. Dr. Elvis Sidnei Bões — Brasília, 2021.

95 f.

Orientador: Prof. Dr. Elvis Sidnei Bões.
Trabalho de Conclusão do Curso (Graduação — Licenciatura em Química) — Instituto Federal de Brasília, Campus Gama, 2021.

1. Metabólitos secundários. 2. Atividade antileishmanial. 3. Docking molecular. I. Bões, Elvis Sidnei, orient. II. Título.

543.2

FOLHA DE APROVAÇÃO

Pedro Henrique Marques Barboza

ATIVIDADE ANTILEISHMANIAL DE CHALCONAS E OUTROS CANDIDATOS A DROGAS: UMA ANÁLISE DO DOCKING MOLECULAR A UM ALVO PROTEICO

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Brasília – *Campus Gama*, como requisito parcial para a obtenção do título de licenciado em Química.

Área do conhecimento: Ciências da Saúde e Química Computacional.

Orientador: Prof. Dr. Elvis Sidnei Böes

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Elvis Sidnei Böes - Orientador
Instituto Federal de Brasília – *Campus Gama*

Prof. M. Sc. José Giovanni Leite de Brito
Instituto Federal de Brasília – *Campus Gama*

Prof. M. Sc. Rodrigo Fleury Brandão
Instituto Federal de Brasília – *Campus Gama*

Brasília

2021

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha vida, e por sempre colocar no meu caminho pessoas especiais. Por me conceder forças para ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso e da vida.

Ao meu querido orientador, Prof. Dr. Elvis Sidnei Böes, pela oportunidade de ser orientado por um cara com uma inteligência surreal. Por todos os ensinamentos transmitidos a mim e por estar disponível 24 horas por dia sempre com muita dedicação e atenção.

Aos meus pais Wilson Barboza e Deuzira Marques da Silva por sempre acreditarem em mim, me incentivarem em todos os momentos e me ensinarem que o conhecimento é o único bem que ninguém pode tirar de você.

A minha namorada e futura esposa, Bruna Aguiar de Oliveira, pelo incentivo, companheirismo e compreensão nos momentos de ausência.

As minhas irmãs Greiciany Marques Barboza e Giovanna Marques Salazar da Silva e meus amados sobrinhos Júlia Marques Barbosa Paiva e Luís Otávio Marques Barbosa Paiva por todo o apoio e sempre torcerem por mim.

Ao Prof. Dr. Marley Garcia Silva por me acolher no Laboratório de Qualidade e Propriedades Físicas e Químicas de Produtos Vegetais, por me incentivar a ser um pesquisador e pelo grande suporte fornecido a mim. Foi um grande prazer fazer parte do seu laboratório e ser seu orientando de PIBIC. Todas as premiações que consegui durante esse período foram graças ao senhor.

Aos excelentes professores de Licenciatura em Química do Instituto Federal de Brasília - *Campus* Gama com quem tive o prazer de ter aula e desfrutar de seus conhecimentos, aos que infelizmente não tive essa oportunidade - mas que de alguma forma contribuíram na minha formação -, à direção, administração e demais funcionários que fazem o IFB ser o melhor.

Por fim, agradeço a todos os meus amigos e familiares que estiveram torcendo por mim.

RESUMO

As chalconas são metabólitos secundários largamente encontrados no reino vegetal que podem ser facilmente sintetizados em laboratório. Seus derivados possuem diversas atividades biológicas como anti-inflamatória, antioxidante, antitumoral, antileishmanial, contra diabetes, HIV, tuberculose, malária dentre outras que os tornam de grande interesse para a área da farmacognosia, uma vez que esses metabólitos são possíveis fontes para a fabricação de fármacos com maior eficácia e menor toxicidade aos usuários. Segundo a OMS a leishmaniose é uma doença infecciosa negligenciada com um histórico de 12 milhões de casos de infecção que ocorre em sua maioria na África, Ásia e Américas, principalmente em países com comunidades carentes que vivem em péssimas condições sanitárias, favorecendo a sua propagação. Os medicamentos utilizados atualmente em seres humanos como o Glucantime® possuem alta toxicidade e sua eficiência bastante variada. Portanto, a busca por um metabólito secundário que possua alta eficiência frente ao protozoário, baixa toxicidade ao paciente e substitua os medicamentos já existentes ainda é um desafio para os cientistas; e a Química Computacional pode ser uma importante ferramenta para auxiliar na descoberta desse novo candidato. Com isso, visando a grande variedade de atividades biológicas, busca-se estudar com o software AutoDock Vina o acoplamento de derivados de chalconas e outros potenciais candidatos à droga a um alvo proteico responsável pela sobrevivência e multiplicação da *Leishmania*, com o objetivo de inibi-lo e conseqüentemente matar o parasita. Várias estruturas de compostos pertencentes a diferentes classes apresentaram resultados significativos quando acoplados ao sítio ativo do alvo proteico, sendo os cinco melhores pertencentes à classe dos flavonoides. Esses achados contribuem para estudos mais avançados na busca de novos compostos que possam ser utilizados como quimioterápicos para o tratamento da leishmaniose considerando seus potenciais efeitos antioxidante, antiparasitário, anti-inflamatório, dentre outros já reportados na literatura.

Palavras-chave: metabólitos secundários, atividade antileishmanial, docking molecular, quimioterápicos.

ABSTRACT

Chalcones are secondary metabolites widely found in the plant kingdom that can be easily synthesized in the laboratory. Its derivatives have several biological activities such as anti-inflammatory, antioxidant, anti-tumor, antileishmanial, against diabetes, HIV, tuberculosis, malaria, among others that make them of great interest to the pharmacognosy area, since these metabolites are possible sources for manufacturing of drugs with greater efficacy and less toxicity to users. According to the WHO, leishmaniasis is a neglected infectious disease with a history of 12 million cases of infection that mostly occurs in Africa, Asia and the Americas, mainly in countries with poor communities that live in poor sanitary conditions, favoring its spread. The drugs currently used in humans such as Glucantime® have high toxicity and their efficiency is quite varied. Therefore, the search for a secondary metabolite that has high efficiency against the protozoan, low toxicity to the patient and substitutes the existing drugs is still a challenge for scientists; and Computational Chemistry can be an important tool to assist in the discovery of this new candidate. With this, aiming at the great variety of biological activities, we seek to study with the AutoDock Vina software the coupling of chalcone derivatives and other potential candidates to the drug to a protein target responsible for the survival and multiplication of Leishmania, with the objective of inhibiting it and consequently kill the parasite. Several structures of compounds belonging to different classes showed significant results when coupled to the active site of the protein target, the five best belonging to the class of flavonoids. These findings contribute to more advanced studies in the search for new compounds that can be used as chemotherapy for the treatment of leishmaniasis considering its potential antioxidant, antiparasitic, anti-inflammatory effects, among others already reported in the literature.

Keywords: secondary metabolites, antileishmanial activity, molecular docking, chemotherapy.

LISTA DE ABREVIATURAS

ADME/Tox - Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade

ADP - Adenosina difosfato

ADT - AutoDock Tools

AINE - Anti-inflamatório não esteroide

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATP - Adenosina trifosfato

COX1 - Ciclooxygenase-1

COX2 - Ciclooxygenase-2

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DTNs - Doenças tropicais negligenciadas

ENEM - Exame Nacional do Ensino Médio

ERO - Espécies Reativas de Oxigênio

GlcK – Glicoquinase

G6P - Glicose-6-fosfato

HIV - Vírus Da Imunodeficiência Humana

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LBDD - Planejamento de Fármacos Baseado na Estrutura dos Ligantes

L. - *Lutzomyia*

LbGlcK - Glicoquinase de *Leishmania braziliensis*

LC - Leishmaniose Cutânea

Ld TXNPx - Trippedoxina peroxidase de *L. donovani*

LMC - Leishmaniose Mucocutânea

LSD - Dietilamida do ácido lisérgico

LTA - Leishmaniose Tegumentar Americana

LVA - Leishmaniose Visceral Americana

LV - Leishmaniose Visceral

MEC - Ministério da Educação

NADPH - Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina

n. i. - Não identificado

NO - Espécies Reativas de Oxido Nítrico

OMS – Organização Mundial da Saúde

ONOO⁻ - Peroxinitrito

OPAS - Organização Pan-Americana Da Saúde

PCNs - Parâmetros Curriculares Nacionais

PDB – Protein Data Bank

P&D - Pesquisa e desenvolvimento

PPP - Pentose fosfato

QSAR - Relações quantitativas entre estrutura e atividade

RNA - Ácido ribonucleico

SAR - Relações entre estrutura e atividade

Sb⁺⁵ - Antimônio pentavalente

SBDD - Planejamento de Fármacos Baseado na Estrutura do Receptor

TcGlcK - Glicoquinase de *Trypanosoma cruzi*

URL - Uniform Resource Locator

WHO - World Health Organization

2D - Duas dimensões

3D - Três dimensões

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Formas do protozoário: (a) promastigotas e (b) amastigotas.....	1
Figura 2 - Ciclo biológico da <i>Leishmania</i>	2
Figura 3 - Fêmea adulta de um flebotomíneo.....	2
Figura 4 - Leishmaniose Tegumentar Americana em seres humanos.	3
Figura 5 - Forma cutânea e mucocutânea em animais domésticos.	4
Figura 6 - Estágios de desenvolvimento da LVA.	4
Figura 7 - Leishmaniose Visceral Canina em animais domésticos.....	5
Figura 8 - Densidade de leishmaniose visceral por município.....	7
Figura 9 - Densidade de casos de LC e LMC por município.....	8
Figura 10 - Moléculas de Glucantime® e Anfotericina B.	9
Figura 11 - Molécula de Morfina e seu derivado 4-carbonilado.....	12
Figura 12 - Estereoisomerismo das moléculas de Chalcona.....	13
Figura 13 - Superposição do sítio ativo da LbGlcK com o da TcGlcK.	14
Figura 14 - Drogas projetadas com o auxílio da Química Computacional.....	15
Figura 15 - Esquematização do procedimento experimental.....	22
Figura 16 - Ligantes patenteados com atividade inibitória de GlcK.....	23
Figura 17 - Série de inibidores de TcGlcK.....	24
Figura 18 - (E)-Chalcona e seus derivados.....	24
Figura 19 - Curcumina e seus derivados.....	26
Figura 20 - Estruturas retiradas de OGUNGBE & SETZER (2016).....	26
Figura 21 - Drogas utilizadas no tratamento da doença de Chagas e inibidores análogos da glucosamina.....	27
Figura 22 - Compostos extraídos de Mutlu (2014) para o encaixe com a LbGlcK....	28
Figura 23 - Flavonoides encaixados à LbGlcK.	28
Figura 24 - Tela inicial da interface gráfica AutoDock Tools.....	30
Figura 25 - Escolha do diretório.....	30
Figura 26 - Caminho do diretório.....	31
Figura 27 - Caixa de diálogo.....	31
Figura 28 - Etapas para abrir a molécula de Glicoquinase.....	31
Figura 29 - Selecionando cadeia B para ser excluída da molécula.....	32
Figura 30 - Excluindo cadeia B.....	32
Figura 31 - Deletando moléculas de água presentes na estrutura.....	33
Figura 32 - Adicionando hidrogênios polares.....	33
Figura 33 - Adicionando Cargas de Kollman.....	33
Figura 34 - Salvando estrutura em formato PDBQT.....	34
Figura 35 - Nomeando a estrutura para o Grid Box.....	34
Figura 36 - Representação em estrutura terciária.....	35
Figura 37 - Determinando o Grid Box.....	35
Figura 38 - Salvando dimensões do Grid Box.....	36
Figura 39 - Salvando as coordenadas e dimensões para o docking.....	36
Figura 40 - Estrutura da Glicose no PubChem.....	37
Figura 41 - Abrindo a Glicose no Avogadro.....	37
Figura 42 - Salvando a estrutura em formato .pdb.....	37
Figura 43 - Abrindo a Glicose no ADT.....	38

<i>Figura 44 - Centro de rotação da Glicose.....</i>	<i>38</i>
<i>Figura 45 - Detecção das ligações rotáveis.....</i>	<i>38</i>
<i>Figura 46 - Salvando a Glicose em .pdbqt para o docking.</i>	<i>39</i>
<i>Figura 47 - Caixa de diálogo do atalho Windows + R.....</i>	<i>39</i>
<i>Figura 48 - Determinando o diretório utilizado.....</i>	<i>39</i>
<i>Figura 49 - Comando e carregamento do docking molecular.</i>	<i>40</i>
<i>Figura 50 -Valores obtidos com o docking molecular.</i>	<i>40</i>
<i>Figura 51 - Separando as conformações obtidas.....</i>	<i>40</i>
<i>Figura 52 - Interações da alfa-D-Glicose com LbGlcK em 2D e 3D.</i>	<i>45</i>
<i>Figura 53 - Interações da Proanthocyanidin A2 com LbGlcK em 2D e 3D.</i>	<i>46</i>
<i>Figura 54 - Interações do Kaempferol-7-rhamnoside com LbGlcK em 2D e 3D.....</i>	<i>46</i>
<i>Figura 55 - Interações da Myricetin 3-O-glucuronide com LbGlcK em 2D e 3D..</i>	<i>47</i>
<i>Figura 56 - Interações do Catechin 7-O-apiofuranoside com LbGlcK em 2D e 3D..</i>	<i>47</i>
<i>Figura 57 - Interações do Taxifolin com LbGlcK em 2D e 3D.....</i>	<i>48</i>
<i>Figura 58 - Estrutura da eritromicina.</i>	<i>51</i>
<i>Figura 59 - Página ACD Labs para download da versão gratuita do Chemskectch.</i>	<i>53</i>
<i>Figura 60 - Cadastro necessário para o download.....</i>	<i>54</i>
<i>Figura 61 - Página inicial da ferramenta educacional Drug Design Workshop.</i>	<i>54</i>
<i>Figura 62 - 2-clorobutano.</i>	<i>55</i>
<i>Figura 63 - 2-clorobutano com estrutura reordenada.</i>	<i>56</i>
<i>Figura 64 - Molécula de 2-clorobutano otimizada.....</i>	<i>56</i>
<i>Figura 65 - Botão para visualização em 3D.....</i>	<i>57</i>
<i>Figura 66 - Representação em 3D do 2-clorobutano.....</i>	<i>57</i>
<i>Figura 67 - Imagem especular da molécula de 2-clorobutano.....</i>	<i>58</i>
<i>Figura 68 - 2-clorobutano e sua imagem especular (refletida no espelho).....</i>	<i>58</i>
<i>Figura 69 - Rotação da imagem especular e sobreposição.</i>	<i>59</i>
<i>Figura 70 - Estudo da sobreposição dos enantiômeros.</i>	<i>59</i>
<i>Figura 71 - Molécula com grupo de menor prioridade para trás do plano.</i>	<i>61</i>
<i>Figura 72 - Guia anterior com a estrutura otimizada.</i>	<i>61</i>
<i>Figura 73 - Molécula de 2 – clorobutano selecionada.</i>	<i>62</i>
<i>Figura 74 - Passos para determinação da configuração absoluta.....</i>	<i>62</i>
<i>Figura 75 - Configuração dada pelo ChemsKetch.....</i>	<i>62</i>
<i>Figura 76 - Nomenclatura R/S dada pelo ChemSketch.....</i>	<i>63</i>
<i>Figura 77 - Página inicial do Drug Design Workshop.</i>	<i>64</i>
<i>Figura 78 - Guia do design de anti-inflamatórios.....</i>	<i>65</i>
<i>Figura 79 - Ilustração da cascata inflamatória e do fármaco como inibidor.....</i>	<i>66</i>
<i>Figura 80 - Modo de ligação computado do complexo proteína-ligante.</i>	<i>67</i>
<i>Figura 81 - Possíveis alvos do fármaco.....</i>	<i>68</i>

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Espécies de Leishmania que acometem os seres humanos no Brasil, seus respectivos hospedeiros e outras localidades onde ocorrem.	5
Quadro 2 - Tratamento da leishmaniose com quimioterápicos mencionados.	9

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados do docking molecular em kcal/mol.	43
Tabela 2 - Parâmetros ADME.	49
Tabela 3 - Demais parâmetros que determinam a absorção e distribuição de um composto.	50

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	i
RESUMO	ii
ABSTRACT	iii
LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE QUADROS	vii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Leishmaniose	1
1.2. As plantas medicinais no tratamento de doenças	10
1.3. Desenvolvimento científico e o isolamento de substâncias	11
1.4. Chalconas	12
1.5. Glicoquinase	13
1.6. Design de drogas	15
1.7. Design de drogas como ferramenta educacional	16
2. OBJETIVOS	21
2.1. Geral	21
2.2. Específicos	21
3. MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1. Esquematização do procedimento experimental	22
3.2. Identificação dos candidatos a drogas	22
3.3. Docking molecular entre candidato e alvo proteico	29
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	42
4.1. Pesquisa de drogas para a leishmaniose	42
4.2. Proposta educacional	52
5. CONCLUSÕES	69
6. REFERÊNCIAS	70

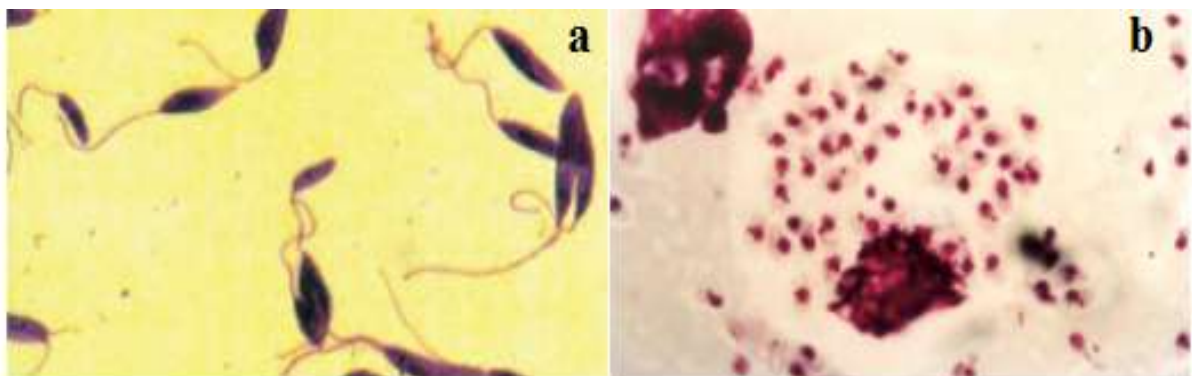
1. INTRODUÇÃO

1.1. Leishmaniose

A leishmaniose é uma doença infecciosa causada por um parasita pertencente ao sub-reino *Protozoa*, família Trypanosomatidae e gênero *Leishmania*. Esse sub-reino é composto por cerca de 30 mil espécies das quais 53 pertencem ao gênero *Leishmania*, sendo algumas dezenas infecciosas aos seres humanos (VITOR, 2004; AKHOUNDI et al., 2016).

Conforme Michalick (2004) e Vitor (2004), o parasita causador da doença é um organismo protista, unicelular e eucarionte, possuindo duas formas principais: promastigota, se encontrado no intestino médio e anterior do hospedeiro invertebrado; e amastigota, se encontrado na pele, baço, fígado, rins, intestino, pulmão, medula óssea e linfonodos do hospedeiro vertebrado (*Fig. 1*).

Figura 1 - Formas do protozoário: (a) promastigotas e (b) amastigotas.

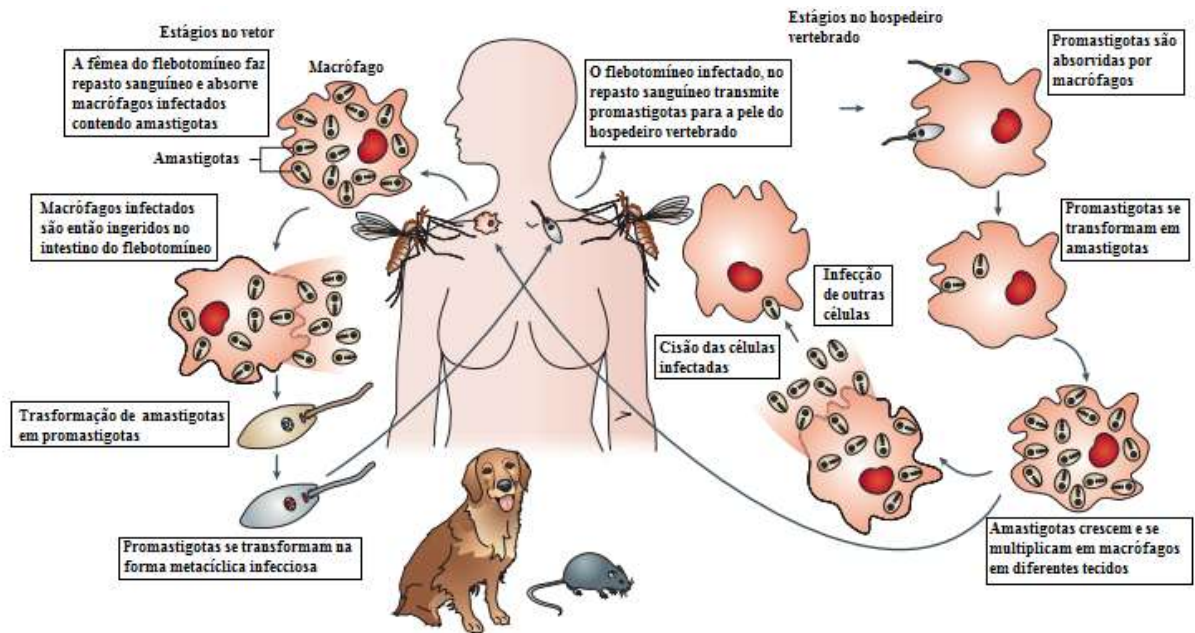


Fonte: BRASIL, 2014.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, a leishmaniose está entre as 17 doenças tropicais negligenciadas (DTNs), colocando 350 milhões de pessoas em risco e com um histórico de 12 milhões de casos de infecção (AKHOUNDI et al., 2016).

Sua transmissão (*Fig. 2*) se dá pelo repasto sanguíneo de fêmeas de flebotomíneos infectadas (*Fig. 3*) conhecidas popularmente como mosquito palha, tatuquira, dentre outras denominações dependendo da região do país em que se encontram (TEIXEIRA, et al., 2005).

Figura 2 - Ciclo biológico da *Leishmania*.



Fonte: LIPOLDOVÁ & DEMANT, 2006 (modificado).

Esses hábitos hematofágicos ocorrem porque o sangue de vertebrados como os seres humanos, tatus, tamanduás, preguiças, cães, gatos, ratos, gambás e macacos são a principal fonte de aminoácidos e proteínas necessárias para a maturação dos ovos (REIS, 2004; WILLIAMS & DIAS, 2004).

Figura 3 - Fêmea adulta de um flebotomíneo.



Fonte: BRASIL, 2014.

De acordo com o Ministério da Saúde, houve uma modificação na forma de transmissão dessa tripanossomíase, a qual antigamente era quase que em sua totalidade ocorrida em zonas mais distantes dos centros urbanos e próximas a áreas silvestres.

Atualmente, por diversos fatores como desmatamento, periferização de grandes centros urbanos, criação de comunidades carentes que vivem em péssimas condições sanitárias e em contato próximo aos vetores da doença, a propagação da leishmaniose para as grandes cidades aumentou significativamente (BRASIL, 2011).

Essa tripanossomíase se espalha nas áreas tropicais e subtropicais dos continentes europeu, americano, asiático e africano; atingindo atualmente cerca de 98 países, 700 mil a 1 milhão de pessoas anualmente, e custando muito dinheiro aos cofres públicos (ALVAR et al., 2012; WHO, 2020).

Ela é classificada em Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) e Leishmaniose Visceral Americana (LVA) dependendo das células infectadas, possuindo períodos de incubação no homem de 2 semanas a 2 anos e de 10 dias a 24 meses, respectivamente (BRASIL, 2017).

A Leishmaniose Tegumentar Americana (*Fig. 4*) é dividida em cutânea e mucocutânea. A primeira acomete anualmente entre 600 mil a 1 milhão de pessoas, sendo responsável pelo aparecimento de lesões na pele, principalmente úlceras. Já a segunda é responsável pelo aparecimento de lesões na pele, mucosa da boca e nariz, com evolução crônica que pode causar deformidades e sequelas (REIS, 2004; WHO, 2020).

Figura 4 - Leishmaniose Tegumentar Americana em seres humanos.



Fonte: BRASIL, 2007.

Nos animais domésticos (*Fig. 5*), o Ministério da Saúde afirma que a manifestação da doença é análoga a dos seres humanos, criando feridas principalmente nas mucosas da boca e do nariz do animal.

Figura 5 - Forma cutânea e mucocutânea em animais domésticos.



Fonte: BRASIL, 2007.

A Leishmaniose Visceral Americana (LVA) é a forma mais grave, acometendo anualmente entre 50 a 90 mil pessoas em todo o mundo, apresentando-se como lesões na pele e desencadeando febre, aumento anormal do fígado e do baço (*Fig. 6*), anemia - podendo levar à morte se não tratada (STEVERDING, 2017; WHO, 2020).

Figura 6 - Estágios de desenvolvimento da LVA.



Fonte: BRASIL, 2014 (adaptado).

A sua forma canina (*Fig. 7*) acomete um número grande de animais, sendo considerada mais preocupante que a forma clínica humana. Isso ocorre porque, de acordo com dados do IBGE e atualizados pela inteligência comercial do Instituto Pet Brasil, em 2018 havia no país cerca de 54,2 milhões de cães de estimação – os quais fazem parte do grupo dos hospedeiros vertebrados e podem ser infectados (MICHALICK, 2004).

Figura 7 - Leishmaniose Visceral Canina em animais domésticos.



Fonte: BASTOS et al., 2015 (adaptado).

Existem atualmente 18 espécies de *Leishmania* patogênicas aos seres humanos, das quais 11 são encontradas nas Américas e 7 identificadas no Brasil. As mais importantes são: *Leishmania (Viannia) braziliensis* - causadora da forma cutânea e mucosa-, *Leishmania (Viannia) guyanensis* e *Leishmania (Leishmania) amazonenses* - responsáveis pela forma cutânea-, e *Leishmania (Leishmania) infantum* - conhecida como *Leishmania (Leishmania) chagasi* -, causadora da forma visceral da doença (BRASIL, 2007, 2011).

Algumas espécies de flebotomíneos são responsáveis pela disseminação de formas clínicas de espécies americanas de leishmanioses infecciosas aos seres humanos. O Quadro 1 traz algumas dessas relações que foram extraídas de obras presentes na literatura.

Quadro 1 - Espécies de *Leishmania* que acometem os seres humanos no Brasil, seus respectivos hospedeiros e outras localidades onde ocorrem (adotadas e modificadas de acordo com WILLIAMS & DIAS, 2004; WHO, 2010; STEVERDING, 2017).

Subgênero <i>Leishmania</i>			
Espécie de <i>Leishmania</i>	Forma clínica	Espécie do flebotomíneo	Ocorrência
<i>Leishmania amazonenses</i>	LC, LMC	<i>L. nociva</i> <i>L. flaviscutellata</i>	Brasil, Venezuela e Bolívia
<i>Leishmania infantum</i>	LV	<i>L. cruzi</i> <i>L. longipalpis</i> <i>L. evansi</i>	Norte da África e Europa, Sudeste da Europa, Oriente Médio, Ásia Central, Norte, México, Venezuela, Brasil e Bolívia

Quadro 1 - (Continuação).

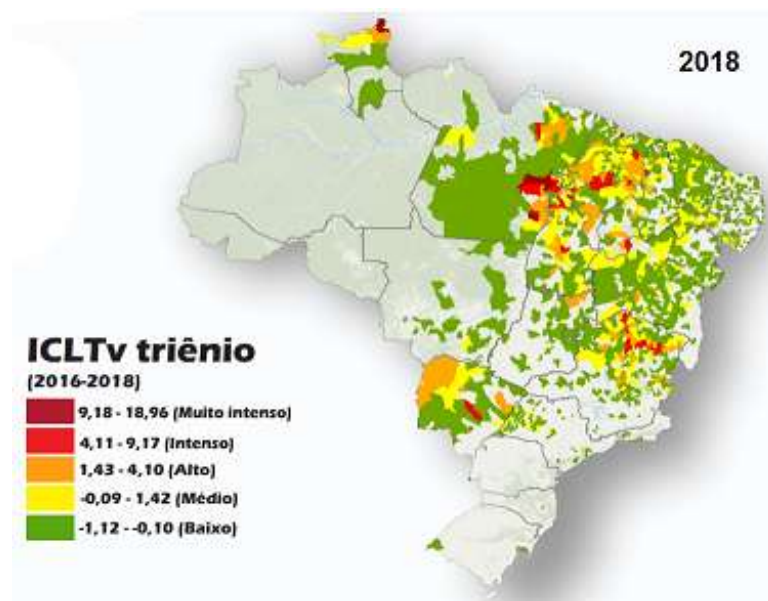
<i>Leishmania mexicana</i>	LC	<i>L. olmeca</i> <i>L. anthophora</i>	EUA, Equador, Venezuela e Peru
<i>Leishmania venezuelensis</i>	LC	n. i.	Norte da América do Sul e Venezuela
Subgênero <i>Viannia</i>			
Espécie de <i>Leishmania</i>	Forma clínica	Espécie do flebotomíneo	Ocorrência
<i>Leishmania braziliensis</i>	LC, LMC	<i>L. pessoai</i> <i>L. anglesi</i> <i>L. ovallesi</i> <i>L. spinicrassi</i> <i>L. youngi</i> <i>L. harfmanni</i> <i>L. intermedia</i> <i>L. amazonenses</i> <i>L. chagasi</i> <i>L. hirsuta</i> <i>L. Ilanosmarfinsi</i> <i>L. paraenses</i> <i>L. maripaensis</i> <i>L. sguamiventris</i> <i>L. wellcomei</i> <i>L. yucumensis</i> <i>L. carrerai</i> <i>L. shawi</i>	Bacia Amazônica Ocidental, Guatemala, Venezuela, Brasil, Bolívia e Peru
<i>Leishmania guyanensis</i>	LC, LMC	<i>L. anduzei</i> <i>L. umbratilis</i> <i>L. whitmani</i>	Guiné Francesa, Suriname, Brasil e Bolívia
<i>Leishmania lainsoni</i>	LC	<i>L. ubiquitous</i>	Brasil, Bolívia e Peru
<i>Leishmania lindenbergi</i>	LC	n. i.	Brasil
<i>Leishmania naiffi</i>	LC	<i>L. ayrozai</i>	Brasil e Guiné Francesa
<i>Leishmania panamensis</i>	LC, LMC	<i>L. panamensis</i> <i>L. ylephiletor</i> <i>L. trapidoi</i> <i>L. gomezi</i> <i>L. sanguinaria</i>	Panamá, Colômbia, Venezuela, Brasil
<i>Leishmania peruviana</i>	LC, LMC	<i>L. peruensis</i>	Peru e Bolívia
<i>Leishmania shawi</i>	LC	n. i.	Brasil

Abreviaturas: *L. Lutzomyia*, LC Leishmaniose Cutânea, LMC Leishmaniose Mucocutânea, LV Leishmaniose Visceral, n. i. não identificado

De acordo com dados da Organização Pan-Americana Da Saúde (OPAS), no ano de 2016 o Brasil correspondeu a 96% da incidência de leishmaniose visceral em todo o território brasileiro, sendo as regiões Norte e Nordeste as áreas mais afetadas, possuindo a maior taxa de mortalidade em relação aos demais continentes com um índice de 7,9% (GONTIJO & MELO, 2004). No ano seguinte, houve um aumento de novos casos, permanecendo no topo dos países com as maiores incidências, passando para mais de 97% dos casos ocorridos nas Américas (BRASIL, 2018; WHO,2020).

Em 2018, os novos casos dessa forma clínica alcançaram entre 3.376 e 3.466 infectados, índice considerado muito intenso (5,05 casos/100.000 habitantes), com as regiões norte, nordeste, sudeste, sul e centro-oeste apresentando cerca de 755, 1.926, 514, 9 e 172 casos confirmados, respectivamente (BRASIL, 2018; WHO,2020).

Figura 8 - Densidade de leishmaniose visceral por município, Brasil - 2018.



Fonte: OPAS/ OMS, 2018

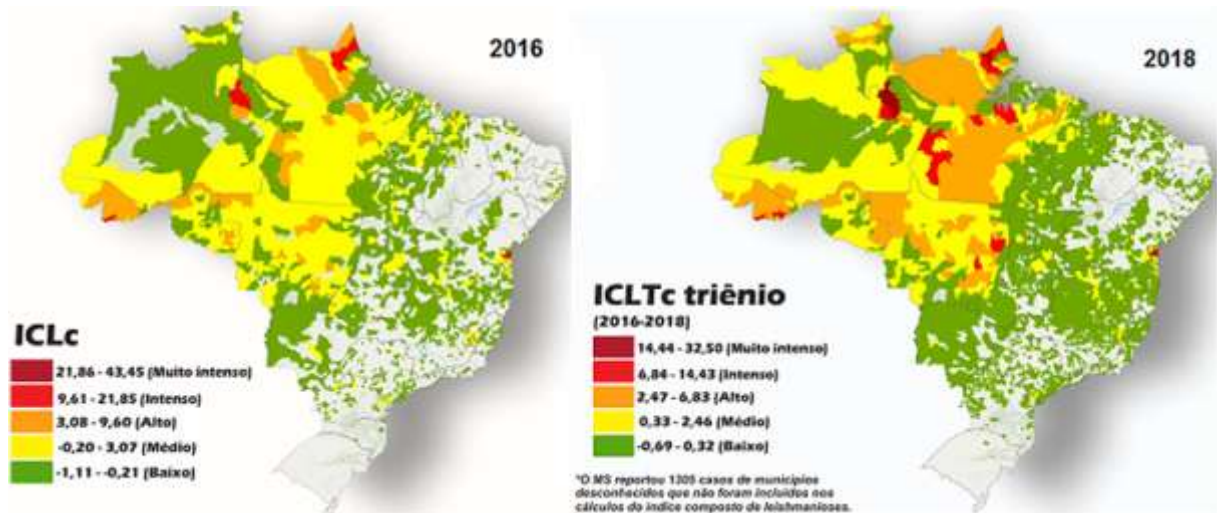
Em comparação com os dados da OPAS, entre 2016 e 2017, o Brasil teve um aumento de 4.836 casos de Leishmaniose cutânea e mucocutânea, passando de intenso (13,0 casos/ 100.000 habitantes) para muito intenso (17,7 casos/ 100.000 habitantes), com o acometimento de 17.526 pessoas.

Vale ressaltar que em 2018, embora esses números tenham diminuído, ficando entre 16.432 a 17.119, o país continuou como um dos mais intensos com 15,8 casos/100.000 habitantes. O número de novos casos para as regiões norte, nordeste,

centro-oeste, sudeste e sul foram de 8.188, 4.218, 2.382, 2.093 e 238, respectivamente (BRASIL, 2018; WHO,2020).

A figura que se segue traz a comparação entre as ocorrências de leishmaniose tegumentar americana (LTA) nas regiões brasileiras nos anos 2016 e 2018.

Figura 9 - Densidade de casos de LC e LMC por município, Brasil - 2016 e 2018.

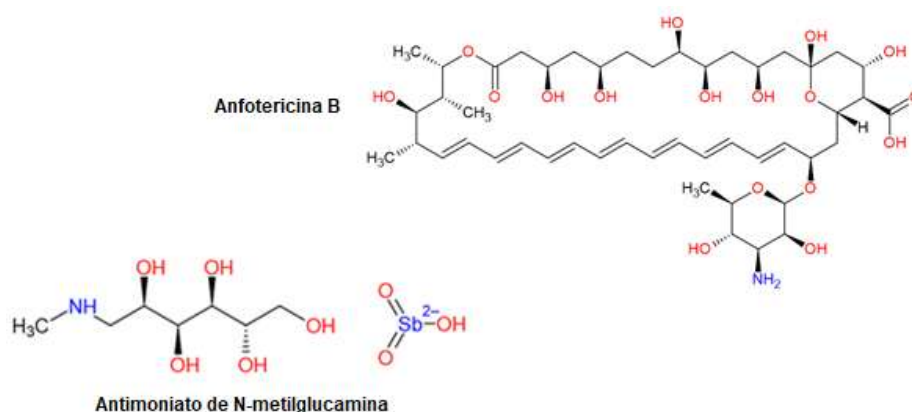


Fonte: OPAS/ OMS, 2018

Essa forma tegumentar foi tratada por muito tempo com tártaro emético, alternativa de medicamento introduzida em 1912 pelo cientista brasileiro Gaspar Vianna. Esse tratamento foi essencial até o aparecimento de novos meios de tratamento com fármacos mais potentes (REIS, 2004).

Existem atualmente três fármacos para o tratamento da leishmaniose no Brasil (Fig. 10). O antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime®) inibe o metabolismo do protozoário, sendo o mais agressivo principalmente para idosos, podendo levar à morte por cardiotoxicidade. As outras duas drogas são Anfotericinas B, sendo a Fungizone® de toxicidade intermediária que pode substituir o antimoniato no tratamento da doença e a AmbBisome®, que embora seja um antifúngico, apresenta um bom resultado e é indicada para substituir o Glucantime® e a Fungizone® (BRASIL, 2018).

Figura 10 - Moléculas de Glucantime® e Anfotericina B.



O Quadro abaixo apresenta a dose, via de aplicação e efeitos colaterais desses medicamentos no tratamento da Leishmaniose Tegumentar Americana e Leishmaniose Visceral.

Quadro 2 - Tratamento da leishmaniose com quimioterápicos mencionados.

Antimoniato de N-metil glucamina	
Apresentação	Ampolas de 5mL contendo 1.500mg (300mg/mL) de antimoniato de N-metil glucamina, equivalentes a 405mg (81mg/mL) de antimônio pentavalente (Sb^{+5}).
Dose e via de aplicação	LV: 20 mg/ Sb^{+5} /kg/dia por via endovenosa ou intramuscular, uma vez ao dia, durante 30 dias. A dose prescrita refere-se ao antimônio pentavalente (Sb^{+5}). Dose máxima de 3 ampolas ao dia.
	LTA: O esquema terapêutico é preconizado para as diversas formas clínicas a seguir:
	Leishmaniose cutânea: 10-20mg/ Sb^{+5} /Kg/dia por 20 dias (recomenda-se a dose de 15mg/ Sb^{+5} /Kg/dia).
	Leishmaniose difusa: 20mg/ Sb^{+5} /Kg/dia por 20 dias.
Efeitos colaterais	Artralgias, mialgias, inapetência, náuseas, vômitos, plenitude gástrica, epigastralgia, pirose, dor abdominal, dor no local da aplicação, febre, arritmia cardíaca grave, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e pancreatite.
Desoxicolato de anfotericina B	
Apresentação	Frasco com 50 mg de desoxicolato sódico de anfotericina B liofilizada.
Dose e via de aplicação	LV: 1mg/kg/dia por infusão venosa durante 14 a 20 dias. A decisão quanto à duração do tratamento deve ser baseada na evolução clínica, considerando a velocidade da resposta e a presença de co-morbidades.
	Dose máxima diária de 50mg.
	LTA: Início – 1mg/Kg/dia diariamente ou em dias alternados, com dose diária máxima de 50mg. Deve ser administrada até atingir as seguintes doses:
	Forma cutânea: 1 a 1,5g. Forma mucosa: 2,5 a 3g.

Quadro 2 - (Continuação).

Efeitos colaterais	Febre, cefaleia, náuseas, vômitos, hiporexia, tremores, calafrios, flebite, cianose, hipotensão, hipopotassemia, hipomagnesemia, comprometimento da função renal e distúrbios do comportamento.
Anfotericina B lipossomal	
Apresentação	Frasco/ampola com 50mg de anfotericina B lipossomal liofilizada.
Dose e via de aplicação	LV: 3mg/kg/dia, durante 7 dias ou 4mg/kg/dia, durante 5 dias em infusão venosa, em uma dose diária.
	LTA: 1 a 4mg/Kg/dia diariamente por infusão venosa, em dose única, sem limite de dose diária até atingir as seguintes dose totais:
	Forma cutânea: 1 a 1,5g
	Forma mucosa: 2,5 a 3g
Efeitos colaterais	Febre, cefaleia, náuseas, vômitos, tremores, calafrios e dor lombar.

Fonte: BRASIL, 2006; PELISSARI et al., 2011 (modificado).

Vale ressaltar que embora as eficácias do antimoniato pentavalente, das anfotericinas B e outros fármacos utilizados fora do país para o tratamento dessa tripanossomíase sejam significativas, suas toxicidades são elevadas aos pacientes, sendo necessária a tentativa de esquemas terapêuticos para a obtenção da melhor concentração de administração (REIS, 2004; PELISSARI et al., 2011).

1.2. As plantas medicinais no tratamento de doenças

O principal problema enfrentado atualmente é que os quimioterápicos utilizados para o tratamento da leishmaniose possuem alta toxicidade. Essa característica torna essencial a busca por novas substâncias potencialmente ativas que possuam alta eficiência frente ao protozoário e baixa toxicidade ao paciente para substituir esses medicamentos.

Uma das principais fontes de substâncias biologicamente ativas vem de produtos de origem natural e vegetal como plantas, fungos, organismos marinhos, dentre diversas outros que podem ser encontradas na biodiversidade brasileira pois, segundo o Ministério do Meio Ambiente, o Brasil abriga mais de 20% do total de espécies do mundo além de possuir uma costa marinha de 3,5 milhões de km² (BARREIRO & BOLZANI, 2009).

Os primeiros indícios da utilização de plantas no tratamento de enfermidades que acometiam os seres humanos e os animais vêm de 5.000 a.C. com os documentos sumérios descrevendo principalmente as atividades biológicas características do Ópio (LIMA, 2013).

Atualmente a utilização de plantas para fins terapêuticos continua em alta, embora a indústria farmacêutica tenha desenvolvido diversos medicamentos para o tratamento de uma gama de doenças. Em 1995 cerca de 80% da população mundial ainda utilizavam plantas medicinais, segundo dados da Organização Mundial de Saúde, e acredita-se que atualmente esse número permaneça elevado (LIMA, 2013).

Embora possuam propriedades curativas, a utilização de plantas medicinais sem o devido controle de qualidade pode trazer riscos à saúde como descreve Zeni et al. (2017) em sua obra:

“[...] existe a possível toxicidade intrínseca à planta, a contaminação por agentes externos, como parasitas capazes de ocasionar doenças infecciosas, a contaminação por metais pesados e pesticidas, além da adição de fármacos com o propósito de prolongar o efeito das ervas, riscos assumidos quando estas são adquiridas em feiras livres, mercados públicos ou lojas de produtos naturais”.

Portanto, embora algumas substâncias sejam tóxicas dependendo da quantidade, a identificação e o isolamento daquelas com atividades biológicas pode ser um importante passo para a descoberta de novos fármacos menos agressivos, eliminando os componentes tóxicos aos seres humanos.

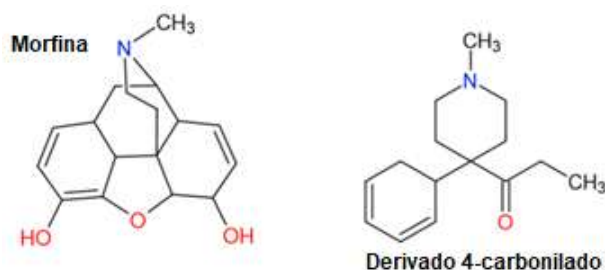
1.3. Desenvolvimento científico e o isolamento de substâncias

A partir do século XVIII, com o desenvolvimento científico e a introdução dos métodos espectroscópicos, de extração e isolamento, foi possível isolar e identificar diversas substâncias ativas de produtos vegetais (PINTO et al., 2002).

Esses compostos químicos de origem natural atualmente são os principais medicamentos utilizados ou compostos de partida para o design de novas moléculas. Um bom exemplo é a morfina (*Fig. 11*), poderoso analgésico utilizado em casos especiais - isolada em 1804 por Friedrich Wilhelm Adam -, com sua posterior utilização

como composto de partida para a síntese do derivado 4-carbonilado - um hipnoanalgésico muito potente (BARREIRO & BOLZANI, 2009; PIMENTEL et al., 2015).

Figura 11 - Molécula de Morfina e seu derivado 4-carbonilado.



Embora o Brasil seja um país com uma grande biodiversidade e uma potente fonte de compostos químicos para a formulação de novas drogas, o incentivo em pesquisa é baixo e a produção científica voltada a essa área é ainda menor. Essa característica fica evidente quando se verifica que de 162 espécies de plantas medicinais registradas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, apenas 10 são fontes da biodiversidade brasileira (GUILHERMINO et al., 2012).

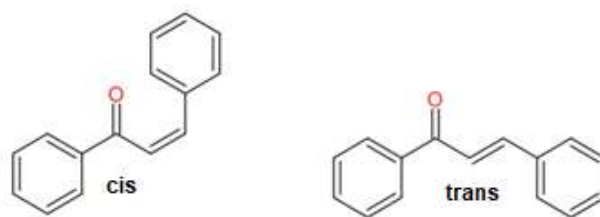
Assim sendo, a Química Farmacêutica e a Química de Produtos Naturais têm um longo desafio pela frente com grande chance de encontrar moléculas com estruturas complexas, difíceis de serem sintetizadas em laboratório, com atividades biológicas importantes e que ainda não tenham sido utilizadas para a formulação de novas drogas.

1.4. Chalconas

1,3-diaril-2-propan-1-ona, popularmente conhecida como chalconas, são metabólitos secundários precursores de flavonoides de cadeia aberta, largamente encontrados no reino vegetal e que podem ser facilmente sintetizados em laboratório. São encontradas em pétalas de flores e se caracterizam pela pigmentação amarelada, a qual é responsável por atrair insetos e ajudar na polinização do vegetal (DIMMOCK et al., 1999).

As chalconas são cetonas α , β -insaturadas contendo um sistema carbonílico conjugado com dois anéis aromáticos ligados por um fragmento enona, podendo ter estereoisomerias cis e trans (Fig. 12) (FONSECA, 2012; RAMOS, 2016).

Figura 12 - Estereoisomerismo das moléculas de Chalcona.



Esse composto e seus derivados possuem diversas atividades biológicas já relatadas na literatura, tais como: anti-inflamatória (HERENCIA et al., 1998), antioxidante (SHENVI et al., 2013), antitumoral (MODZELEWSKA et al., 2006), antileishmanial (GUPTA et al., 2014), contra diabetes, HIV, tuberculose e malária (SINGH et al., 2014) dentre outras que os tornam de grande interesse para a área da química farmacêutica e outras afins.

Além das atividades biológicas, as chalconas possuem uma estrutura privilegiada para a química medicinal e por isso são alvos de diversas pesquisas, uma vez que os metabólitos secundários de plantas são possíveis fontes para a fabricação de fármacos com maior eficácia e menor toxicidade aos usuários (ARAÚJO & LEON, 2001; ESTEVAM et al., 2018).

1.5. Glicoquinase

Após a inoculação de promastigotas na pele do hospedeiro vertebrado, aquelas que invadem os macrófagos são transformadas em amastigotas, utilizando a D-Glicose como principal fonte de carbono e energia para sua sobrevivência e multiplicação em diferentes tecidos (LIPOLDOVÁ & DEMANT, 2006; RODRIGUEZ-CONTRERAS et al., 2007).

Diversas proteínas como arginase, glicerol-3-fosfato desidrogenase, di-hidroorotato desidrogenase, glicoquinase e hexoquinase (via glicolítica), nucleosídeo difosfato cinase B, ornitina descarboxilase (via das poliaminas), desoxiuridina trifosfato nucleotido-hidrolase, pteridina redutase, tripanotona redutase e glioalase (via de desintoxicação oxidativa), piruvato cinase dentre outras estão envolvidas na sobrevivência e multiplicação da *Leishmania*, se tornando potenciais alvos para estudos (OGUNGBE & SETZER, 2014, 2016; MATADAMAS-MARTÍNEZ et al., 2019).

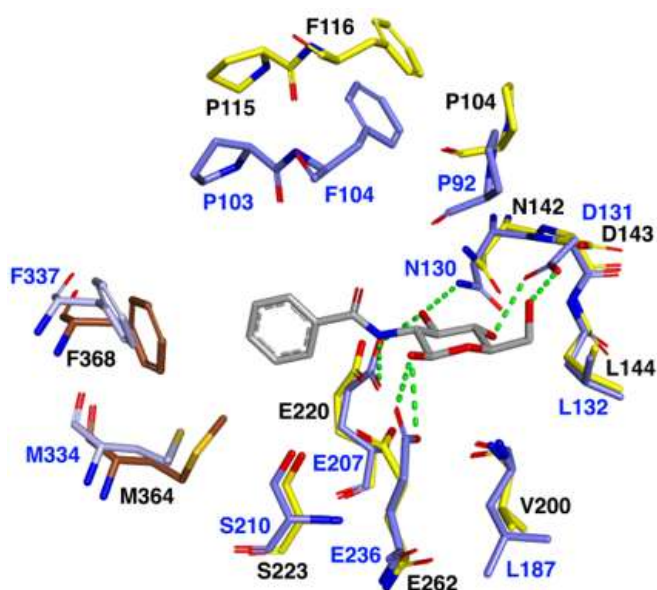
A resposta imunológica do hospedeiro contra essa infecção causada pelos parasitas se dá por meio do estresse oxidativo resultante de espécies reativas de oxigênio (ERO) e óxido nítrico (NO) que desencadeiam a produção de peroxinitrito (ONOO⁻), responsável pela morte parasitária (ESCRIVANI et al., 2019).

O mecanismo de defesa utilizado pelos parasitas intracelulares de *Leishmania* contra o ataque de espécies reativas ERO e NO é feito pelo controle redox baseado no NADPH. Essa molécula é gerada pelo PPP através do metabolismo da D-Glicose, atuando também na produção de precursores de DNA e RNA (BUECHNER et al., 2019).

As principais responsáveis por esse processo são a glicoquinase e a hexoquinase, enzimas transferases que estão intimamente ligadas à fosforilação intracelular da D-Glicose em Glicose-6-fosfato (G6P), utilizando ATP e ADP como doadores de fosforila (KAWAI et al., 2005; BUECHNER et al., 2019).

O monômero de glicoquinase de *Leishmania braziliensis* (*LbGlcK*) é composto por um domínio $\alpha + \beta$ (resíduos 157 - 383) e α / β (resíduos 1 - 142 e 384 - 398) cujo sítio ativo é formado pelos resíduos Pro104, Pro115, Phe116, Asn142, Asp143, Leu144, Glu200, Glu262, Ser223, Glu220, Met364 e Phe368 (BUECHNER et al., 2019).

Figura 13 - Superposição do sítio ativo da *LbGlcK* (resíduos indicados em preto) com o da *TcGlcK* ligada ao BENZ-GlcN (resíduos indicados em azul).



Fonte: BUECHNER et al., 2019.

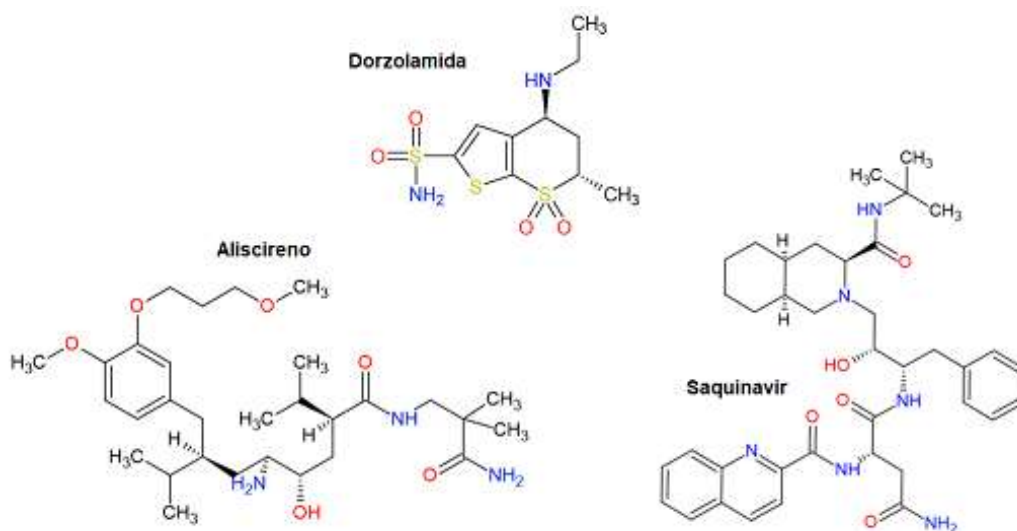
Portanto, pelo fato da D-Glicose ser a principal fonte de carbono e energia para o protozoário - auxiliando em sua sobrevivência e diferenciação celular -, e pela glicoquinase ser uma das responsáveis por esse processo, torna essa enzima glicolítica de suma importância para o desenvolvimento de fármacos antiparasitários (D'ANTONIO et al., 2015).

1.6. Design de drogas

Antigamente os compostos biologicamente ativos se davam de forma não planejada, ou seja, a maioria das vezes na síntese de um composto para se ter uma melhor atividade biológica se obtinha outro com propriedades totalmente diferentes.

Atualmente é possível prever se um composto tem capacidade em se tornar um fármaco utilizando-se métodos como a triagem virtual, o docking molecular e a regra dos cinco Lipinski. Esses métodos são utilizados na indústria e já colaboraram para a projeção de diversos medicamentos que são vendidos hoje em dia (Fig. 14) como o antiglaucoma dorzolamida, o antiviral saquinavir e o anti-hipertensivo aliscireno (RODRIGUES et al., 2015).

Figura 14 - Drogas projetadas com o auxílio da Química Computacional.



Com os avanços científicos e tecnológicos houve diversas aplicações de computadores no ramo da pesquisa envolvendo a busca por novos fármacos. Dentre essas aplicações está o design de drogas in silico, metodologia que utiliza diversos softwares para prever as relações quantitativas entre estrutura e atividade (QSAR)

através da triagem virtual e do docking molecular (LIMA, 2007; RODRIGUES et al., 2015).

Os estudos são realizados para comparar os efeitos terapêuticos de uma droga acoplada a uma proteína com as demais outras drogas de interesse contidas em bancos de dados. Através dessas comparações entre estrutura e atividade, as drogas com melhores potenciais são pré-selecionadas para estudos mais avançados de acoplamento molecular, in vitro e in vivo até se chegar à formulação de um fármaco (SALUM, 2007; PICCIRILLO & AMARAL, 2018).

No acoplamento molecular são verificadas afinidade, seletividade, energia de ligação e propriedades de ADME/Tox (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) para pré-selecionar os compostos com propriedades de interesse e eliminar os demais, sendo as principais abordagens baseadas na estrutura do receptor (SBDD) e na estrutura do ligante (LBDD) (GUIDO et al., 2010; DIAS et al., 2013).

A introdução do design de drogas no ramo farmacêutico foi necessária por essa técnica conseguir prever os problemas farmacocinéticos e de toxicidade apresentados pelos compostos antes mesmo dos estágios finais de sua formulação, sendo possível buscar métodos de otimização da geometria molecular para solucioná-lo e assim diminuir o número de pesquisas interrompidas nos estágios finais, evitando mais gastos em pesquisa e desenvolvimento (P&D) (RODRIGUES et al., 2015).

1.7. Design de drogas como ferramenta educacional

Sempre existiu grande dificuldade por parte dos professores de Química em ensinar essa matéria devido à resistência apresentada pelos alunos. Por ser uma ciência que engloba o estudo de diversos sistemas microscópicos como átomos, moléculas, reações etc., exige habilidades de imaginação e assimilação com os sistemas macroscópicos para que haja através dessa relação um melhor entendimento, e conseqüentemente uma aprendizagem concreta do conteúdo.

Conforme defende a visão construtivista, a aprendizagem é um processo dinâmico e contínuo estabelecido pelas relações que ocorrem entre os indivíduos de uma sociedade e suas relações com o meio em que estão inseridos; relações essas

que exigem a todo momento a desconstrução e reconstrução dos conceitos já internalizados por eles (BRAATHEN, 2012).

Por ser um processo fruto das relações sociais, é importante que o professor as estimule trabalhando na zona de desenvolvimento proximal do estudante e fornecendo, quando necessário, auxílio para que ele alcance seu desenvolvimento real. Dessa forma ele irá internalizar os conceitos de forma autônoma e adequada à sua realidade pois conforme a perspectiva vygotskiana, esse é o principal caminho para se chegar ao conhecimento (COELHO & PISONI, 2012; NASCIMENTO & AMARAL, 2012).

O Ministério da Educação e os Parâmetros Curriculares Nacionais (PCNs) propõem que no ensino médio os professores de Química têm que trabalhar os conteúdos de forma contextualizada e interdisciplinar, levando em consideração também a correlação entre teoria e prática.

Embora a transversalidade seja essencial para ocorrer o aprendizado, diversos professores não a utilizam, sendo muitas vezes apresentados exemplos contidos nos livros que não fazem muito sentido para a maioria dos alunos (ZANON et al., 2004; ROCHA & VASCONCELOS, 2016).

Para Silva e Rizzo, 2013:

“A sala de aula tem se tornado um rito de passagem, uma pirueta no palco de um espetáculo de apoteose cada dia menos deslumbrante. Para além dos muros penitenciários da escola a vida segue o seu curso normal, sem pressa, sob o ritmo dos interesses e circunstâncias de toda ordem que não constam nos currículos. É como se nossas crianças mudassem de canal toda vez que entrassem na sala de aula, para sintonizar uma faixa sem conexão direta com a realidade (p.27).”

Essa falta de correlação com as atividades extracurriculares vivenciadas pelos alunos, a utilização de vários termos técnicos e o despreparo em motivar o estudante a aprender significativamente estimulam a resistência com a matéria por se tratar de algo abstrato e sem aplicação no mundo real (BRAATHEN, 2012).

Contudo se sabe que a química está presente nos alimentos e medicamentos que consumimos, nas reações metabólicas que ocorrem nos seres vivos e que são essenciais para sua sobrevivência e proteção, nas sinapses enviadas do cérebro ao restante do corpo, ou seja, em tudo. Ela também fornece contribuições significativas para diversas áreas como a física, a biologia e a farmacologia, evidenciando que sua contextualização dentro de sala de aula pode ser feita de várias formas e, principalmente, correlacionada às outras matérias (ZUCCO, 2011).

Para Coelho & Pisoni, (2012); Silva et al., (2013) e Rocha & Vasconcelos, (2016) uma alternativa para dinamizar a aula e obter total atenção do estudante para haver uma aprendizagem significativa é utilizar as novas tecnologias ou jogos, proporcionando assim o enlace da teoria com a prática de forma descontraída, mais interessante e estimulando a criatividade, autonomia e condição de sujeito ativo do aluno.

Existem algumas universidades brasileiras que utilizam novas tecnologias criadas para o design de drogas como ferramenta para o ensino de matérias como a Química Medicinal. Essa disciplina engloba as áreas de Química, Biologia, Medicina, Farmácia e geralmente é ministrada do meio para o final dos cursos (RODRIGUES et al., 2015).

Um dos principais objetivos dessa matéria é ensinar aos alunos os métodos de modelagem molecular e de relação quantitativa estrutura/atividade (QSAR) como triagem virtual, identificação de alvo proteico, otimização da geometria molecular, docking molecular entre proteína e fármaco, previsões farmacocinéticas e de toxicidade, dentre outras que são fundamentais na busca e desenvolvimento de novos fármacos (LIMA, 2007; RODRIGUES et al., 2015).

Por ser um ensino focado na dualidade entre teoria e prática cujo principal objetivo é o do aluno alcançar uma compreensão dos aspectos teóricos de forma significativa, os softwares e servidores da Web utilizados nessas universidades são gratuitos e podem ser instalados em qualquer instituição equipada com máquinas que possuam acesso à Internet (RODRIGUES et al., 2015; TAVARES et al., 2016).

O *AutoDock Tools* é um dos softwares utilizados, o qual foi projetado para desenhar, converter e realizar o docking molecular entre o alvo proteico e o ligante. Esse software também é de código aberto, pode ser instalado em qualquer máquina e possui uma interface gráfica que possibilita a visualização em três dimensões, possibilitando uma maior compreensão dos efeitos estereoquímicos, eletrônicos e da relação estrutura/atividade (SAR) do complexo cocrystalizado (TAVARES et al., 2016; HELGREN & HAGEN, 2017).

Várias obras presentes na literatura descrevem a utilização do design de drogas em turmas de química e farmácia como ferramenta auxiliar nas aulas de química medicinal para uma melhor compreensão por parte dos alunos. Rodrigues et al. (2015) recorrem a uma série de laboratórios de informática para ensinar aos seus alunos os métodos utilizados pelos químicos computacionais na busca de fármacos.

Tavares et al. (2016) demonstraram aos seus alunos as diferentes seletividades dos ligantes ibuprofeno e celecoxib com as ciclooxigenases 1 e 2 por causa do efeito estérico que impede a entrada de qualquer ligante no sítio ativo da proteína. Helgren & Hagen (2017) também utilizaram softwares de código aberto para demonstrar aos seus alunos a seletividade do indazol e alguns de seus derivados obtidos a partir do crescimento de fragmentos com a enzima alvo cinase tipo 2.

Todos os autores relataram que seus alunos conseguiram associar melhor os conceitos depois de utilizarem o software e a aprendizagem melhorou significativamente depois da aplicação dessa ferramenta em seus cursos. Entretanto, dentre os artigos uma minoria está voltada para alunos que não sejam de graduação e pós-graduação, evidenciando que embora sejam excelentes ferramentas suas aplicações na Química do ensino médio ainda são raras.

Daina et al. (2017) desenvolveram um workshop capaz de ser ministrado desde a uma pessoa sem qualquer conhecimento prévio em química orgânica até um estudante de pós-graduação. Essa ferramenta gratuita apresenta conceitos do design de medicamentos e possui interface modificada com o intuito de torná-la simples para os participantes que não são da área, principalmente no momento da avaliação dos dados obtidos sobre o potencial da droga.

Essas iniciativas são essenciais para ensinar os alunos de forma lúdica e significativa, além de desenvolver nos mesmos desde cedo o desejo em se tornarem pesquisadores tanto da área de descoberta de fármacos quanto de qualquer outra área afim.

Os softwares também podem ser utilizados no ensino de conteúdos em que a visualização em três dimensões é necessária como na estereoquímica. Esse conteúdo aborda os estereoisômeros, os quais são divididos em diastereoisômeros e enantiômeros, sendo esse segundo grupo responsável pelo estudo da quiralidade de moléculas e que exige do aluno diversas habilidades de conversões de estruturas de 2D para 3D e vice-versa.

Outros assuntos em que os softwares podem ser utilizados como facilitadores é no estudo da isomeria constitucional estática, que é dividida em isomeria funcional, isomeria esqueletal e isomeria posicional. Também pode auxiliar no estudo da isomeria constitucional dinâmica - conhecida como tautomeria -, das reações de adição, substituição e eliminação, dentre diversos outros.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

Investigar a atividade antileishmanial de chalconas e outros candidatos a drogas por meio de docking molecular.

2.2. Específicos

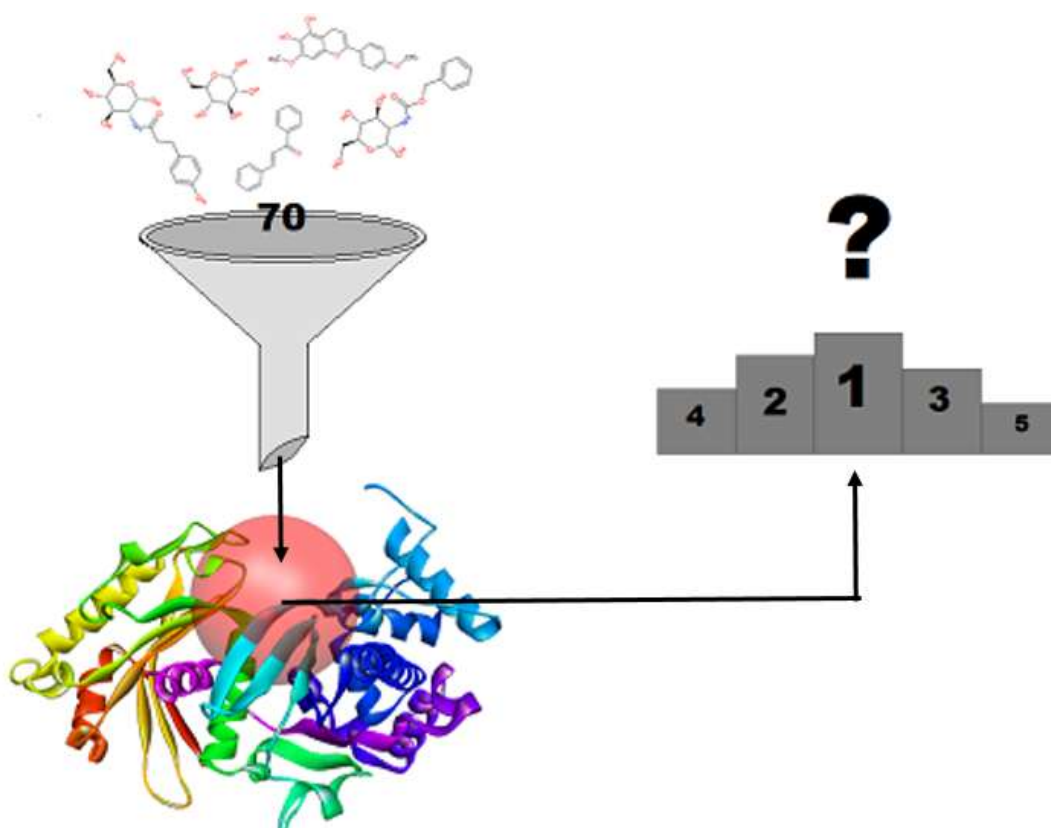
- ✓ Buscar um alvo proteico de *Leishmania*;
- ✓ Selecionar diversos candidatos à droga;
- ✓ Promover o docking molecular entre os candidatos e o alvo proteico;
- ✓ Interpretar os resultados e determinar o potencial dos compostos em se tornarem fármacos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Esquematização do procedimento experimental

Abaixo está a esquematização do processo de busca dos 5 melhores candidatos encaixados à proteína de glicoquinase de *Leishmania braziliensis* (LbGlcK).

Figura 15 - Esquematização do procedimento experimental.

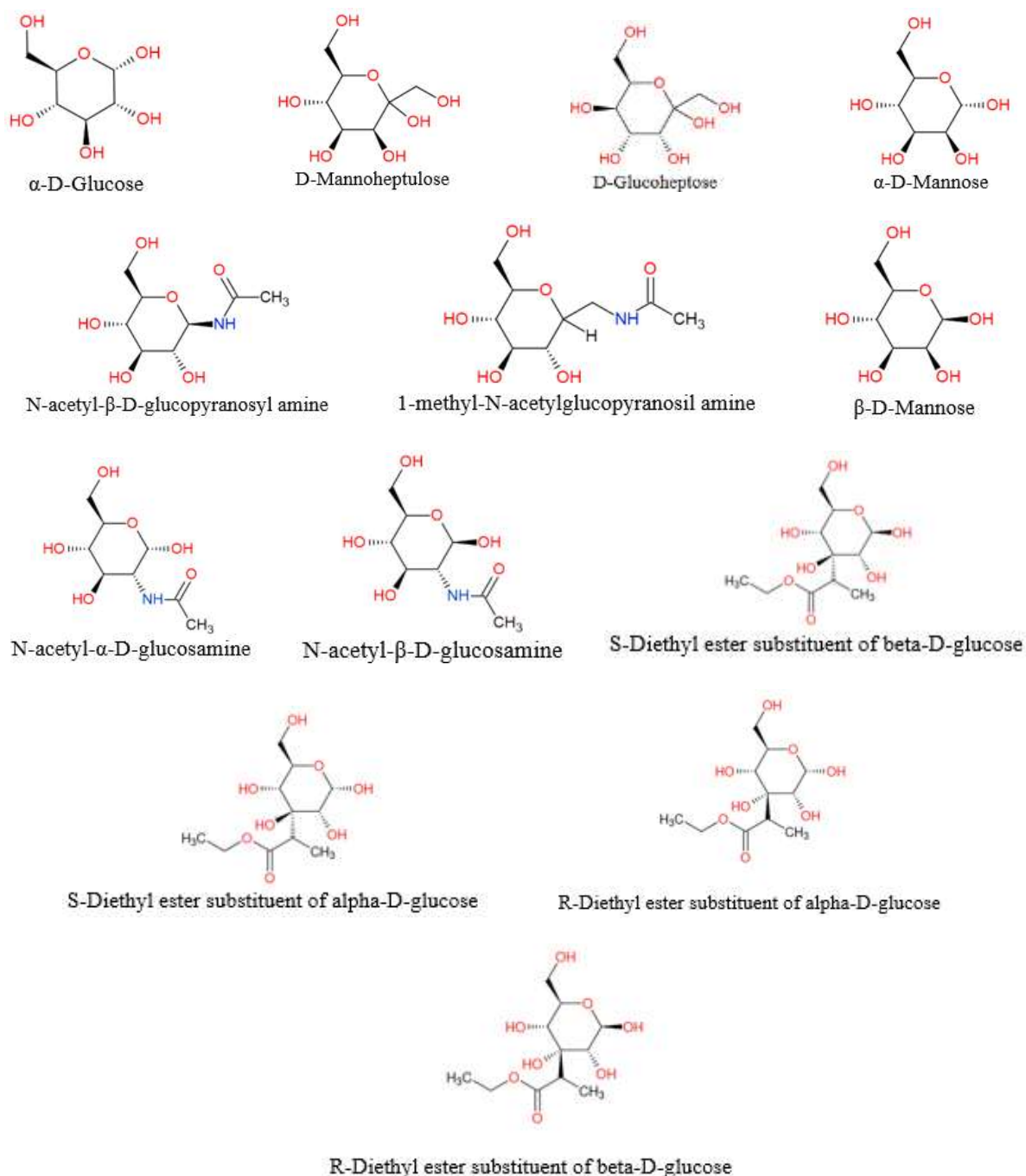


3.2. Identificação dos candidatos a drogas

Para o docking molecular, foram selecionadas 70 estruturas de ligantes pertencentes a diferentes classes. Essas estruturas foram extraídas de artigos científicos presentes na literatura que tiveram como foco principal o estudo da leishmaniose e da doença de Chagas, causada pelo *Trypanosoma cruzi*.

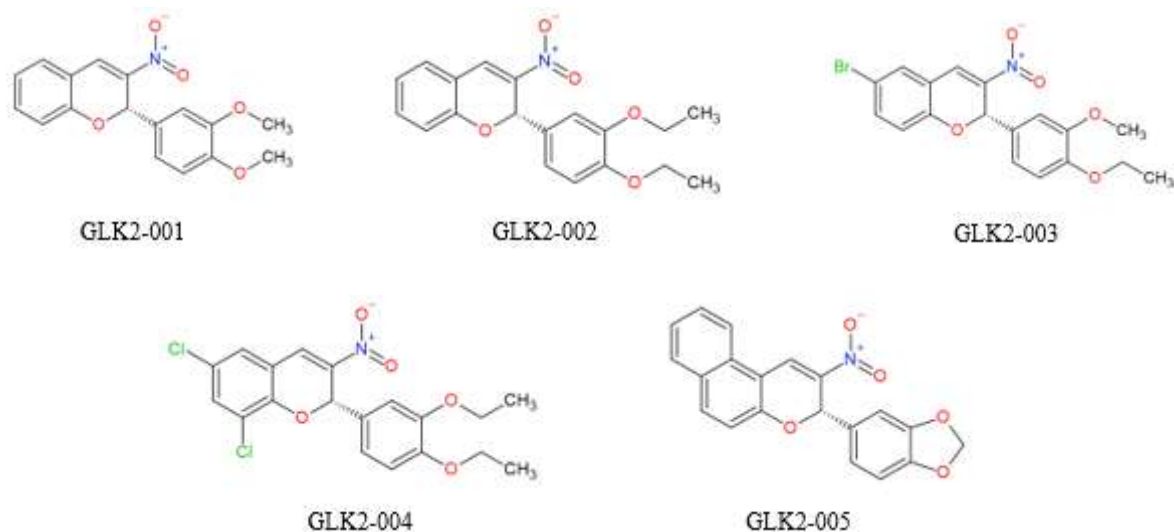
O primeiro encaixe foi realizado com o substrato natural da glicoquinase de *Leishmania braziliensis*, alfa-D-Glicose, e posteriormente foram acopladas 12 estruturas de inibidores de GlcK patenteados para a fabricação de medicamentos para o tratamento de tumores (Fig. 16) (BOARD & NEWSHOLME, 1995).

Figura 16 - Ligantes patenteados com atividade inibitória de GlcK.



Os cinco ligantes pertencentes a série GLK2 (Fig. 17) foram estudados por Mercaldi et al. (2019) contra a glicoquinase do *Trypanosoma cruzi* (TcGlcK). A principal estratégia adotada pelos autores foi inibir as principais vias metabólicas do protozoário - responsáveis pela glicólise e pela via da pentose fosfato (PPP) -, obtendo-se resultados significativos com os compostos dessa série, eliminando o parasita a 80 μ M e apresentando níveis de citotoxicidade in vitro comparados aos do medicamento utilizado para o tratamento da doença, o Benznidazol.

Figura 17 - Série de inibidores de TcGlcK.



Por serem largamente encontradas no reino vegetal, possuir diversas atividades biológicas relatadas na literatura e serem facilmente sintetizadas em laboratório, 21 estruturas de chalconas e seus derivados (*Fig. 18*) – algumas delas sintetizadas, elucidadas e estudadas com relação as suas propriedades fotofísicas através do uso da técnica de fluorescência por Alves (2017) - foram ligadas à glicocinase de *Leishmania braziliensis* no presente estudo.

Figura 18 - (E)-Chalcona e seus derivados.

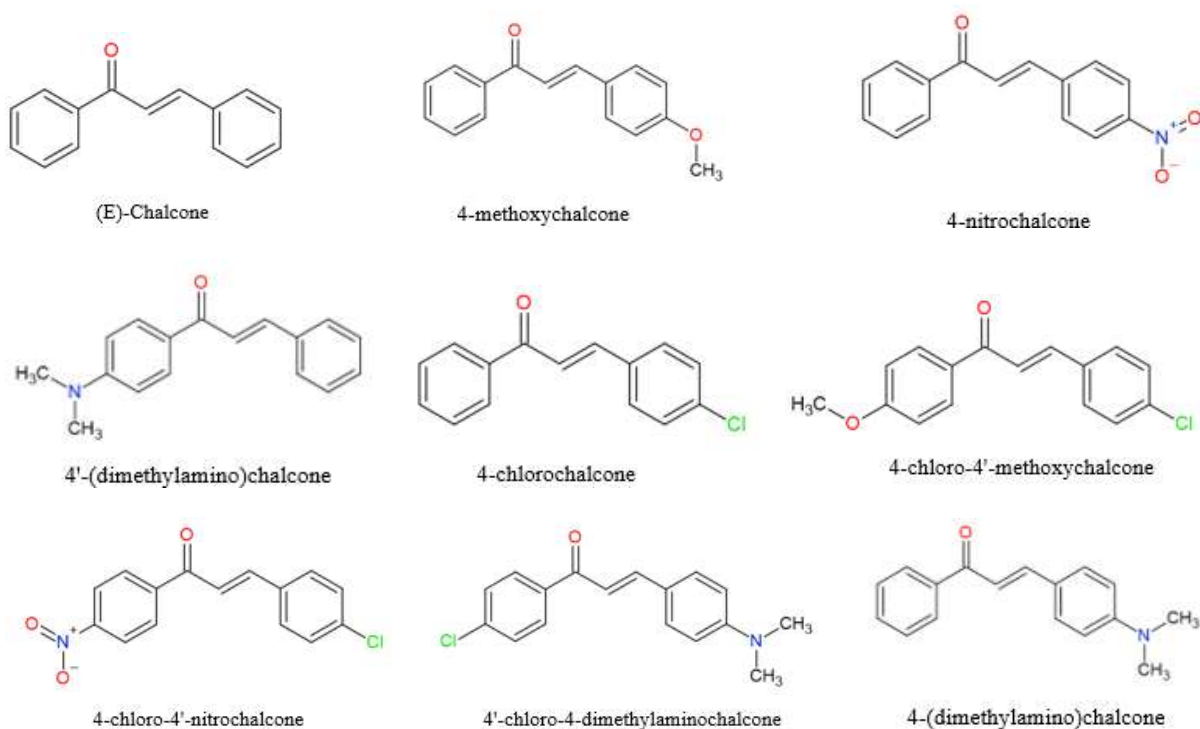
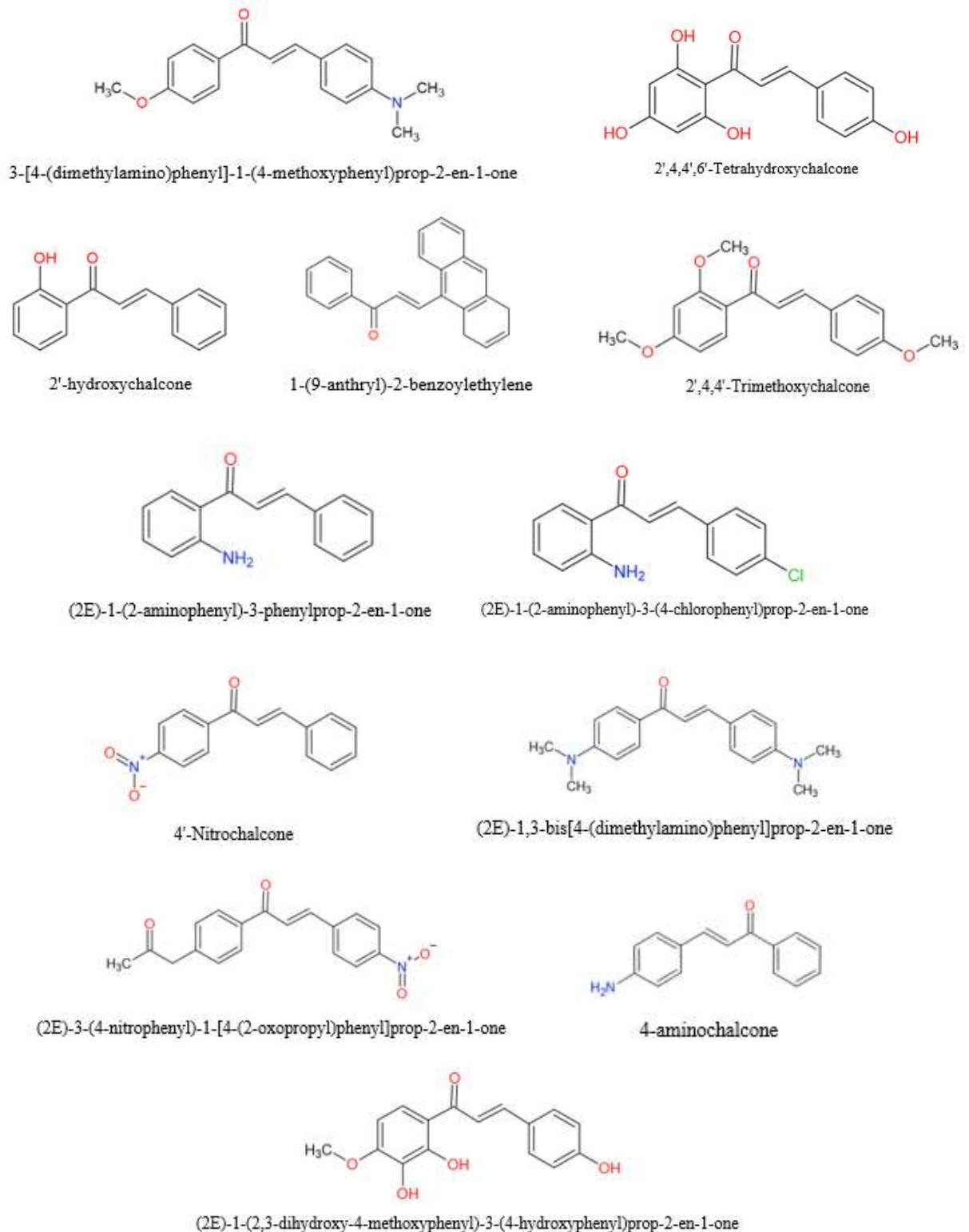


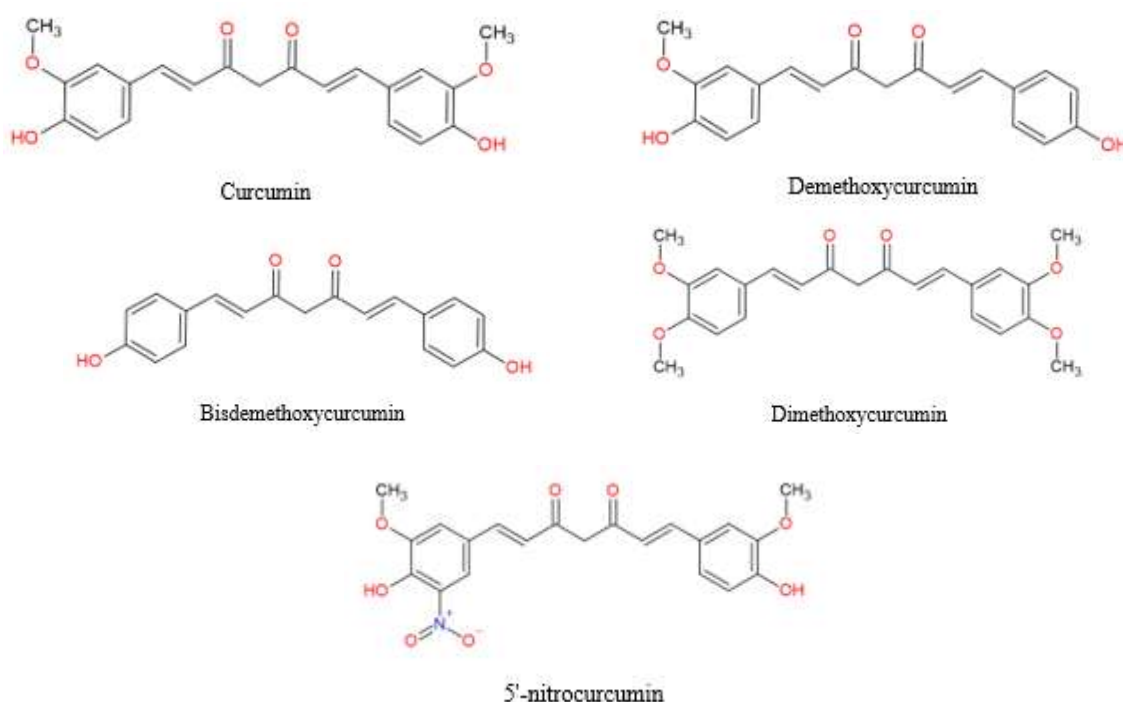
Figura 18 - (Continuação).



A curcumina é um importante metabólito secundário presente na *Curcuma longa* L. e largamente utilizada como tempero na culinária brasileira, herança advinda da gastronomia indiana, cuja estrutura foi determinada por Roughley e Whiting em 1973 (ARAÚJO & LEON, 2001). A utilização desse metabólito secundário não se

restringe somente as suas propriedades gustativas uma vez que existem relatos da utilização da cúrcuma para o alívio de dores e no tratamento de diferentes tipos de doenças (LAMEIRA & PINTO, 2008). Segundo Araújo & Leon (2001), esse componente e seus derivados possuem diversas atividades biológicas como antimicrobiana, antioxidante, antitumoral, anti-inflamatório e antileishmanial. Sendo assim, foram selecionadas 5 estruturas de curcumina e seus derivados (Fig. 19) para serem estudadas no docking molecular.

Figura 19 - Curcumina e seus derivados.

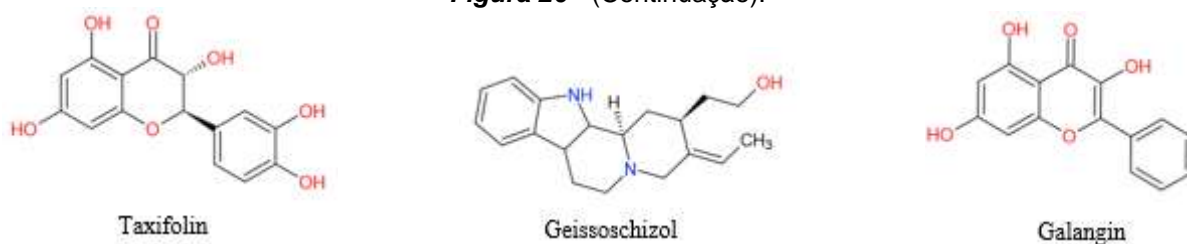


As estruturas dos metabólitos secundários da imagem a seguir foram retiradas de Ogungbe & Setzer (2016). Esses autores desenvolveram estudos in-silico para investigar o poder de diversos metabólitos secundários de plantas contra diferentes alvos moleculares de parasitas causadores de doenças negligenciadas, incluindo leishmaniose e doença de Chagas.

Figura 20 - Estruturas retiradas de OGUNGBE & SETZER (2016).

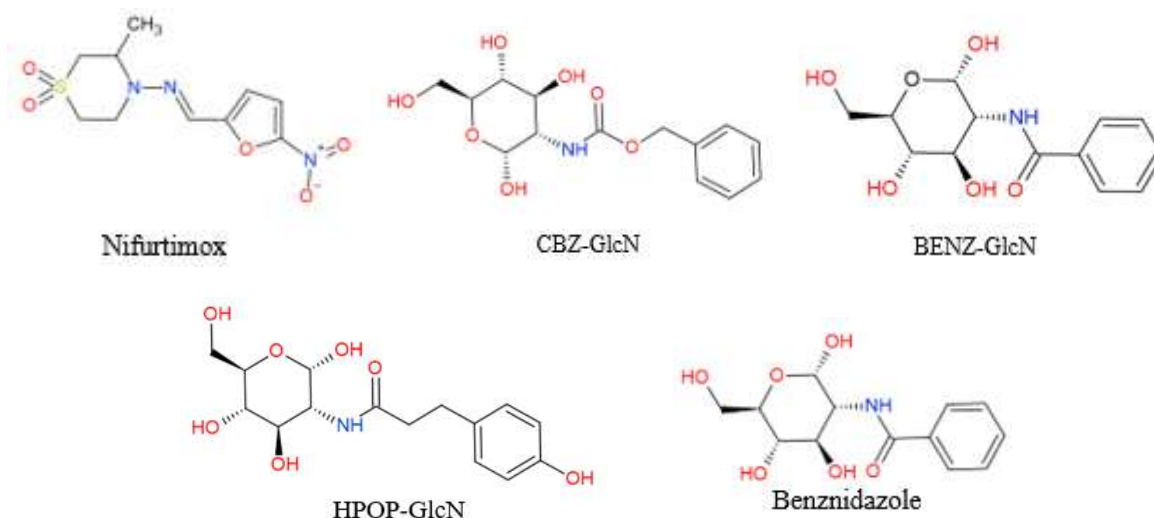


Figura 20 - (Continuação).



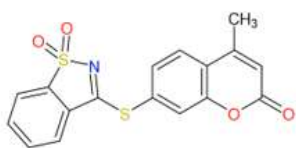
Benznidazol e Nifurtimox são as drogas utilizadas no tratamento antiparasitário da doença de Chagas enquanto que CBZ-GlcN, BENZ-GlcN e HPOP-GlcN são inibidores análogos da glucosamina, os quais foram estudados por D'antonio et al. (2015) contra a glicoquinase do *T. cruzi* (*TcGlcK*). Segundo os autores, CBZ-GlcN foi determinado como o inibidor de glicoquinase mais forte conhecido até o momento, o qual diminui severamente o fluxo metabólico do protozoário responsável pela glicólise e pela via da pentose fosfato (PPP). As estruturas estão na imagem que se segue.

Figura 21 - Drogas utilizadas no tratamento da doença de Chagas e inibidores análogos da glucosamina.

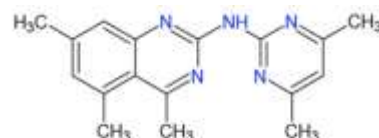


Mutlu (2014) utilizou um modelo de homologia de trippedoxina peroxidase de *L. donovani* (*Ld TXNPx*) como alvo molecular para fazer o encaixe de cinco diferentes compostos (Fig. 22), sendo o composto 1-[3-[(3-isopropylphenoxy)methyl]phenyl]-6,6-dimethyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine o que apresentou melhor pontuação de ancoragem em relação aos demais.

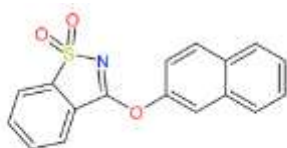
Figura 22 - Compostos extraídos de Mutlu (2014) para o encaixe com a LbGlcK.



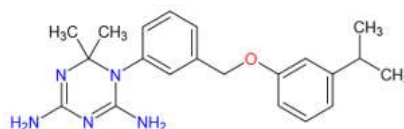
7-[(1,1-Dioxo-1,2-benzothiazol-3-yl)sulfanyl]-4-methylchromen-2-one



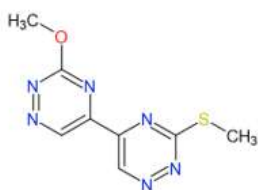
N-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-4,5,7-trimethylquinazolin-2-amine



3-(Naphthalen-2-yloxy)-1,2-benzothiazole 1,1-dioxide



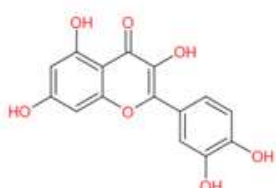
1-[3-[(3-isopropylphenoxy)methyl]phenyl]-6,6-dimethyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine



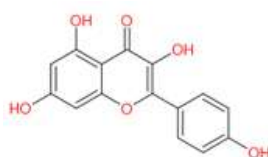
3-Methoxy-5-(3-methylsulfanyl-1,2,4-triazin-5-yl)-1,2,4-triazine

As últimas 10 estruturas escolhidas (*Fig. 23*) para o encaixe com a LbGlcK foram estudadas quanto as suas atividades antimicrobianas por Flambó (2013). Os flavonoides são uma importante classe de metabólitos que além da atividade antimicrobiana, apresentam outras atividades relacionadas na literatura como antioxidante (VITERI ESPINOZA et al., 2020; FERREIRA et al., 2021) e anti-inflamatória (IGNOATO et al., 2012).

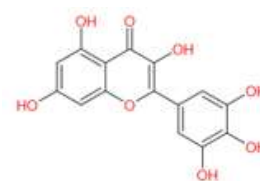
Figura 23 - Flavonoides encaixados à LbGlcK.



Quercetin

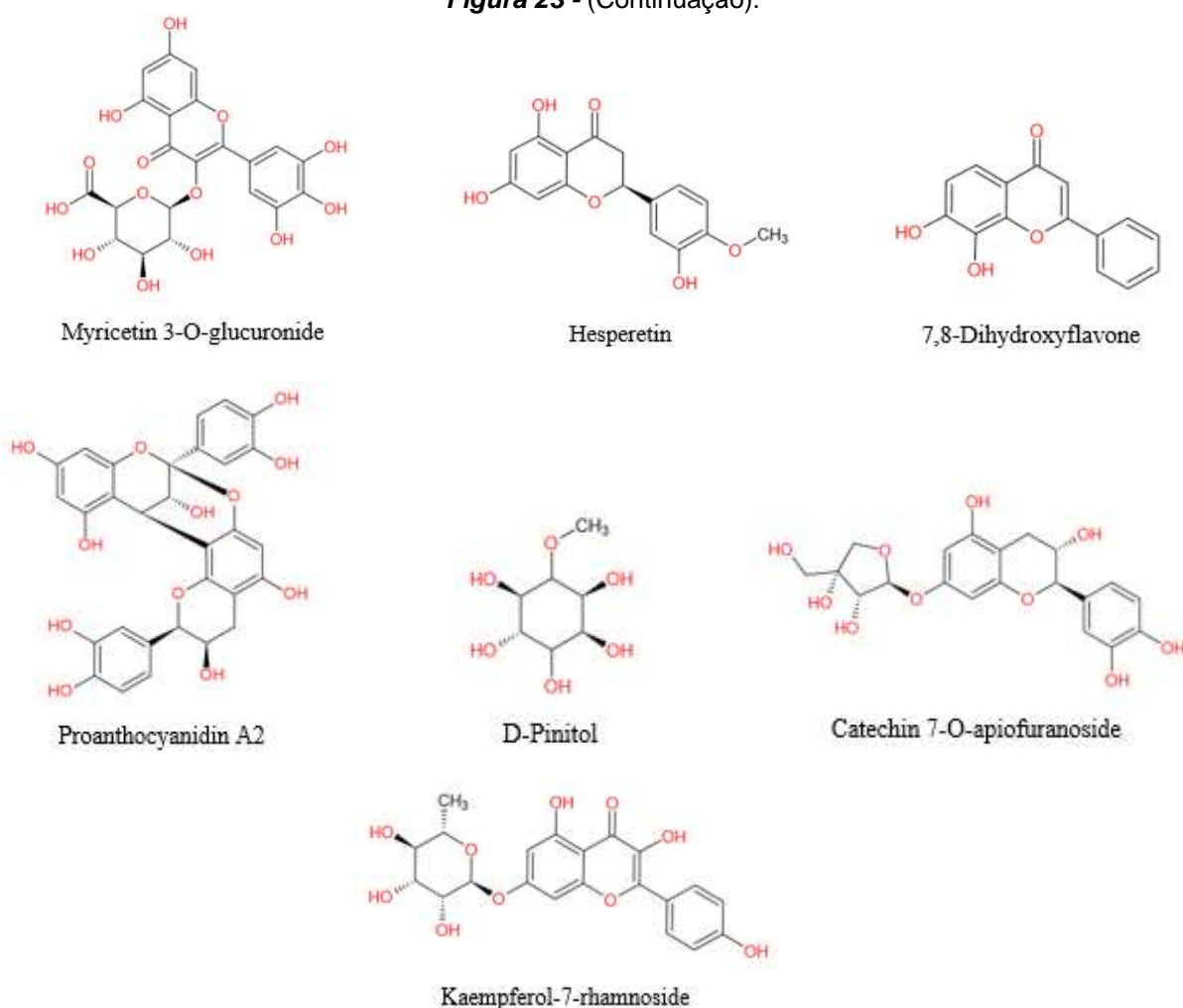


Kaempferol



Myricetin

Figura 23 - (Continuação).



3.3. Docking molecular entre candidato e alvo proteico

Para que a etapa do docking molecular entre os 70 compostos escolhidos e o alvo molecular fosse possível, fez-se necessário o download da interface gráfica AutoDock Tools, utilizada principalmente no preparo dos ligantes e do receptor para as etapas posteriores.


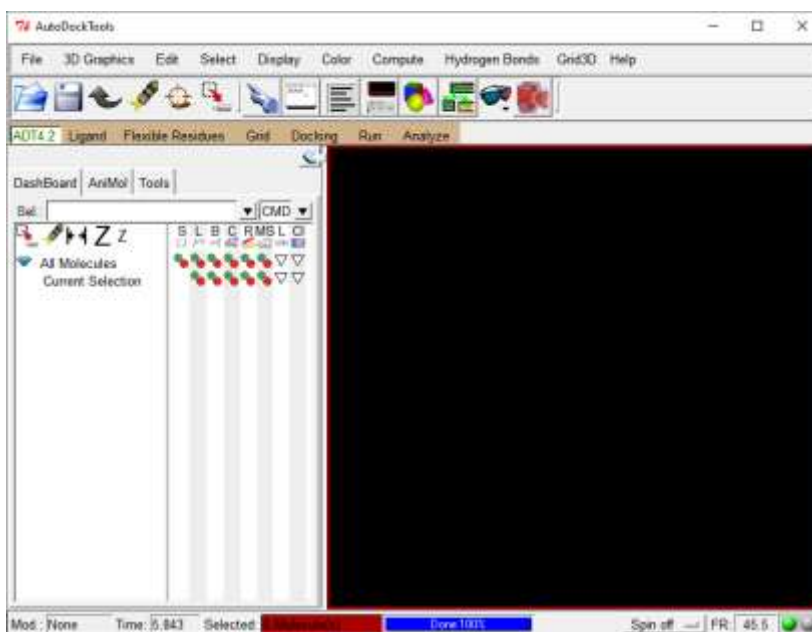
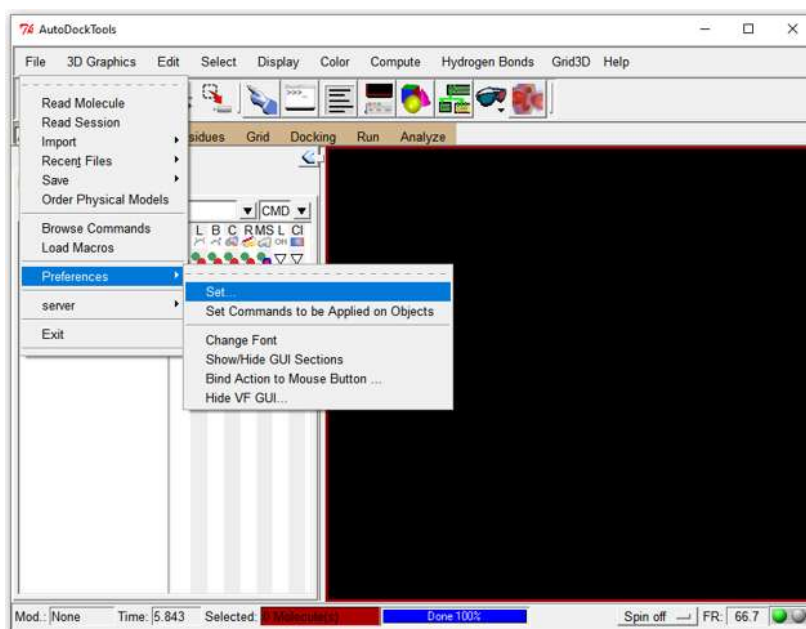
Com o software baixado e instalado na máquina, clicou-se no ícone  para que fosse aberta a tela inicial do ADT (Fig. 24).

Figura 24 - Tela inicial da interface gráfica AutoDock Tools.



Com a tela aberta, foi necessário demonstrar ao ADT o diretório que seria utilizado durante todo o trabalho. Para isso, com ele já criado e denominado Docking Glucokinase, clicou-se em *File -> Preferences -> Set...* (Fig. 25).

Figura 25 - Escolha do diretório.

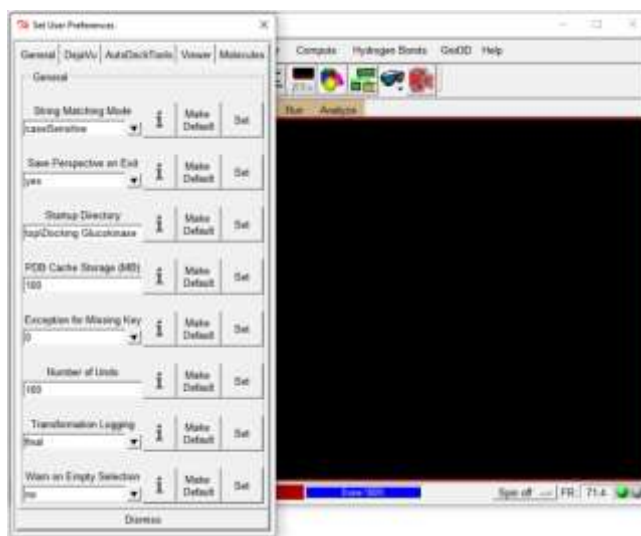


Após clicar em *Set...*, com a caixa de diálogo aberta, foi copiado o caminho do diretório (Fig. 26) e colado em *Startup Directory*, clicando-se em seguida em *Make Default* e *Dismiss*, respectivamente (Fig. 27).

Figura 26 - Caminho do diretório.

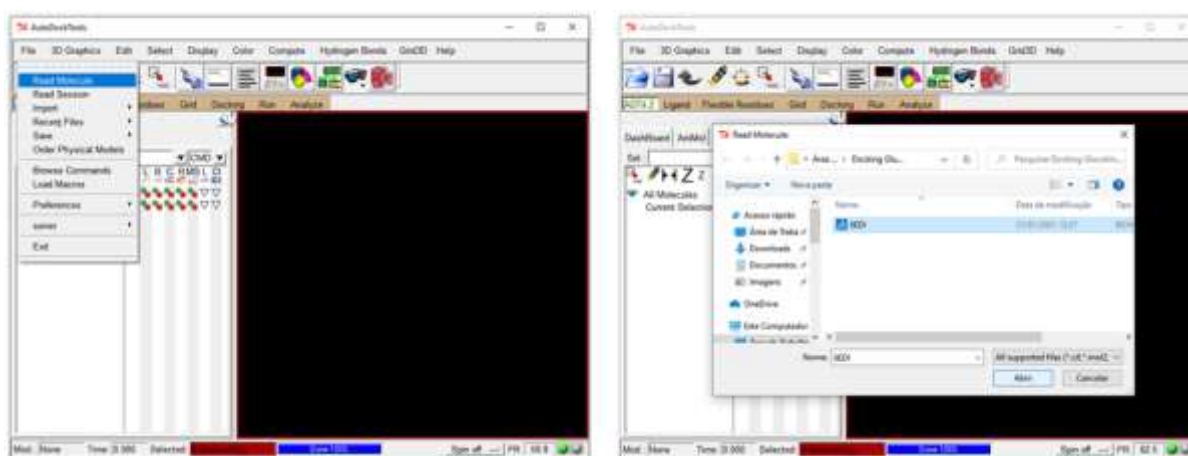


Figura 27 - Caixa de diálogo.



Com o software conhecendo o diretório a ser trabalhado, foi realizado o download em formato .pdb, no RCSB Protein Data Bank, da estrutura cristalizada da glicoquinase de *Leishmania braziliensis* (código PDB: 6EDI). Abrindo-a em seguida clicando em *File -> Read Molecule* e selecionando na caixa de diálogo (Fig. 28).

Figura 28 - Etapas para abrir a molécula de Glicoquinase.

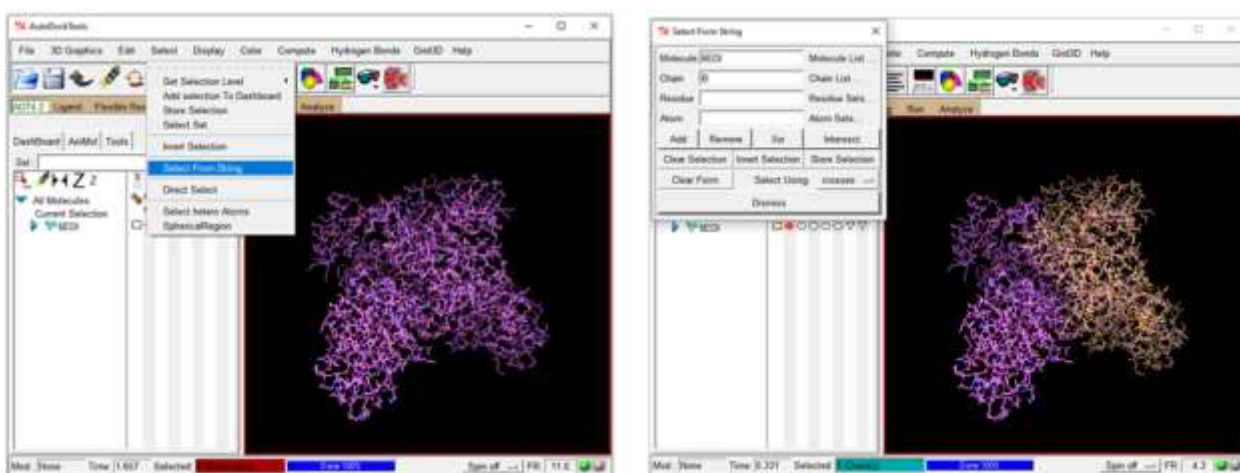


As proteínas importadas do Protein Data Bank devem ser modificadas antes do docking molecular, sendo necessário remover fragmentos que possam interferir no

resultado do acoplamento como moléculas de água, tampão ou outros ligantes, caso haja. Átomos polares de hidrogênio devem ser ligados a cada resíduo e adicionadas as cargas de Kollman a cada átomo presente em sua estrutura (HELGREN & HAGEN, 2017).

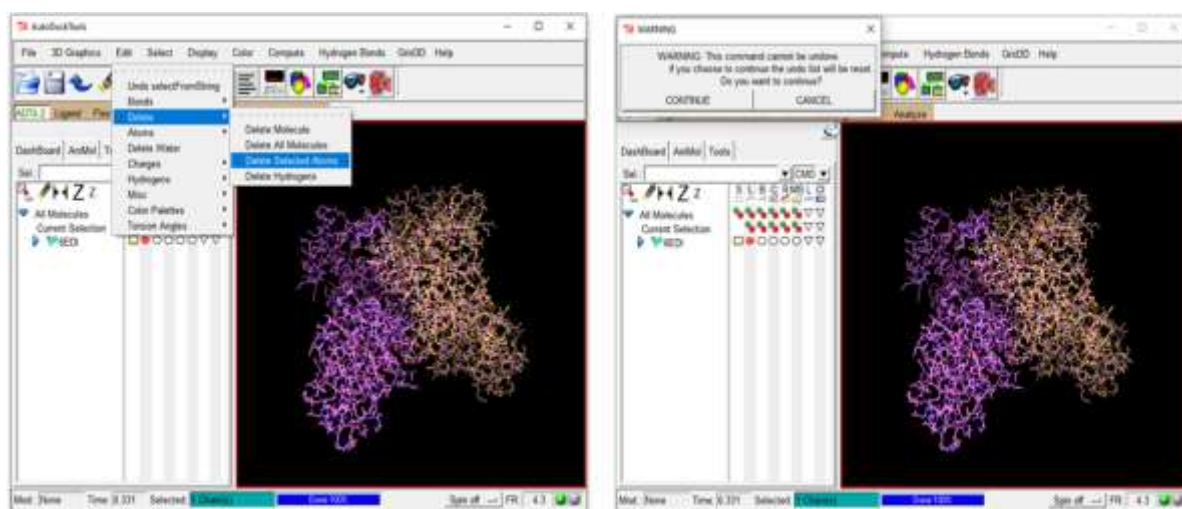
Por conseguinte, com a proteína aberta no AutoDock Tools, clicou-se em *Select -> Select From String*. Na caixa de diálogo, foi selecionada a cadeia B e apertou-se em *Add* e posteriormente em *Dismiss* (Fig. 29).

Figura 29 - Selecionando cadeia B para ser excluída da molécula.



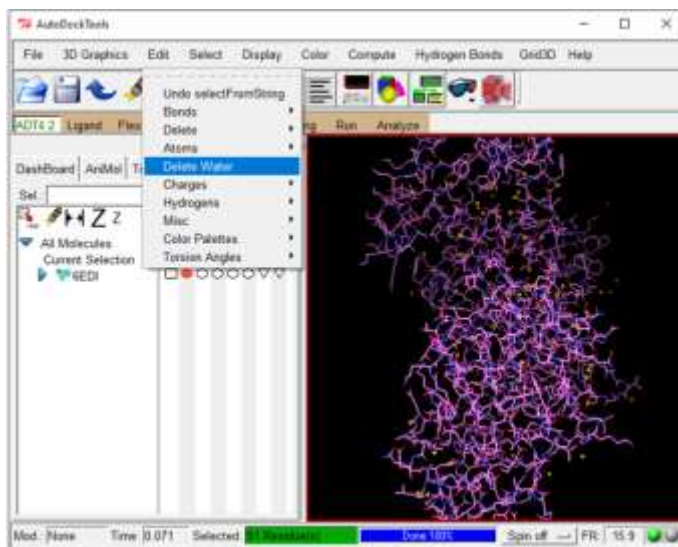
Depois da cadeia B marcada em amarelo, clicou-se em *Edit -> Delete -> Delete Selected Atoms* e posteriormente em *Continue* (Fig. 30).

Figura 30 - Excluindo cadeia B.



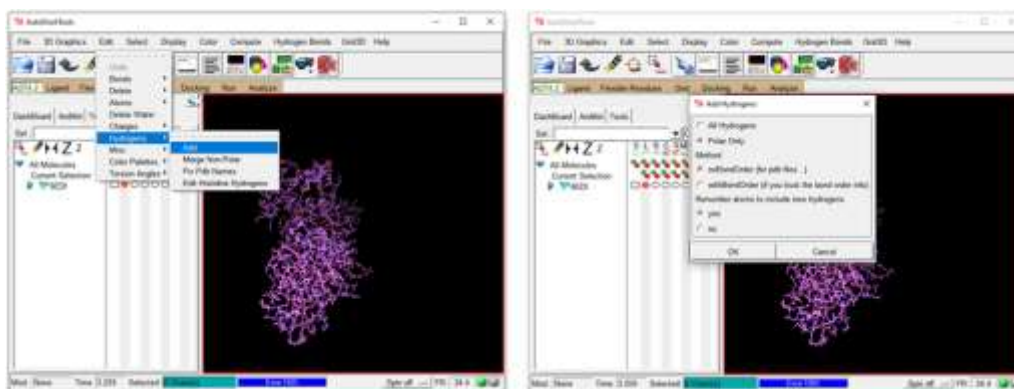
Para remover as moléculas de água presentes na estrutura cristalizada da cadeia A, clicou-se em *Edit -> Delete Water*.

Figura 31 - Deletando moléculas de água presentes na estrutura.



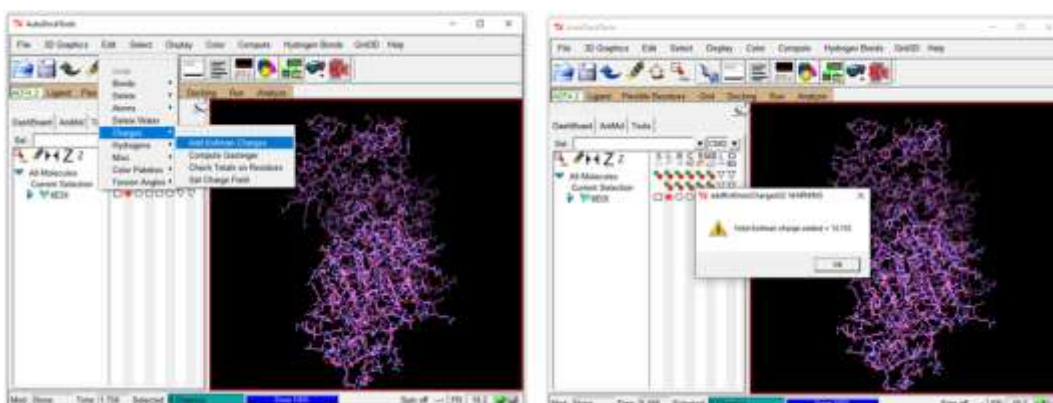
Clicou-se em *Edit* -> *Hydrogens* -> *Add* e escolheu-se a opção *Polar Only* para adicionar apenas hidrogênios polares na estrutura cristalizada (Fig. 32).

Figura 32 - Adicionando hidrogênios polares.



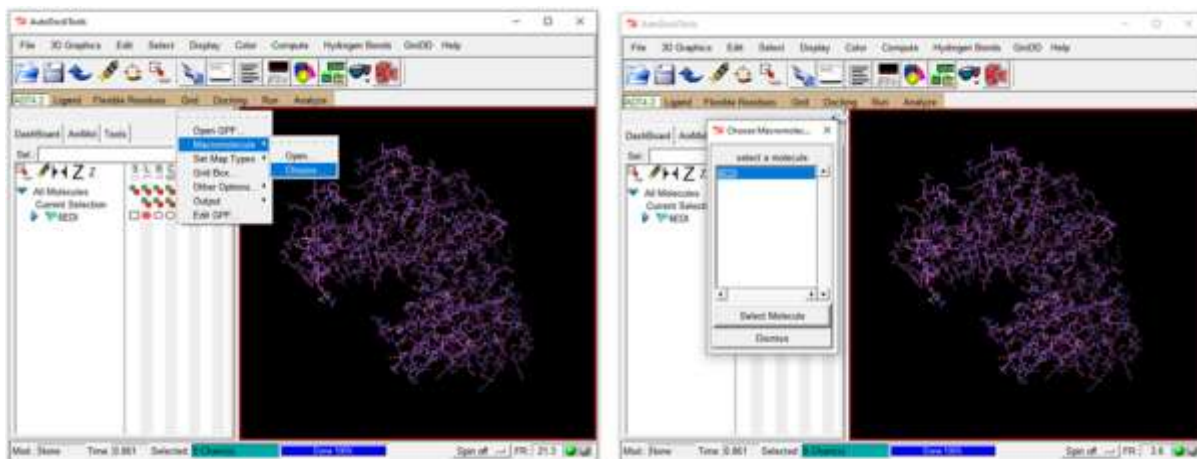
Adicionou-se à estrutura final as cargas de Kollman clicando-se em *Edit* -> *Charges* -> *Add Kollman Charges* e apertou-se em *Ok* na caixa de diálogo (Fig. 33).

Figura 33 - Adicionando Cargas de Kollman.



A estrutura foi salva em formato .pdbqt para posteriormente determinar o Grid Box. Para isso clicou-se em *Grid-> Macromolecule -> Choose* (Fig. 34).

Figura 34 - Salvando estrutura em formato PDBQT.



Após aparecer a caixa de diálogo *Choose Macromolecule*, salvou a estrutura como o nome receptor (Fig. 35).

Com a estrutura salva em formato .pdbqt, modificou-se a representação da molécula para uma melhor visualização, selecionando o círculo abaixo da letra R e desmarcando o círculo abaixo da letra L (Fig. 36).

Figura 35 - Nomeando a estrutura para o Grid Box.

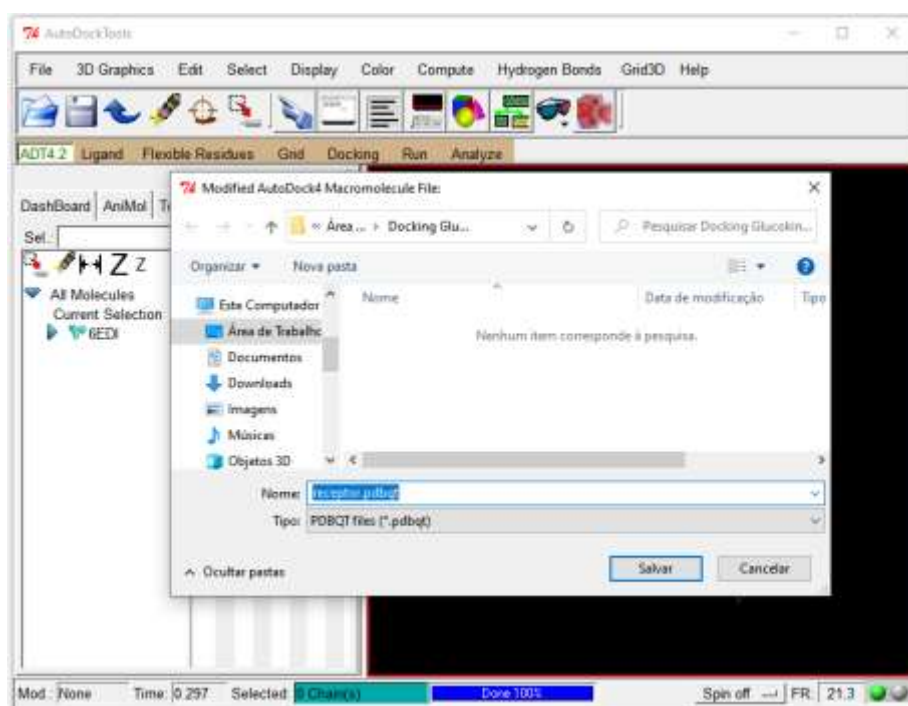
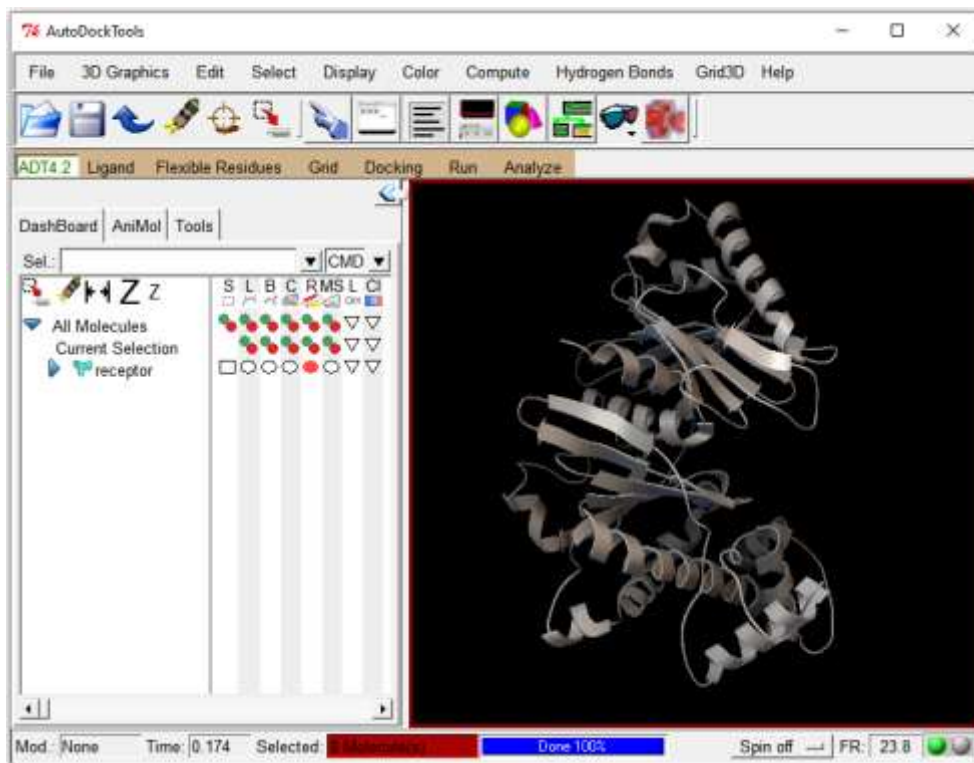
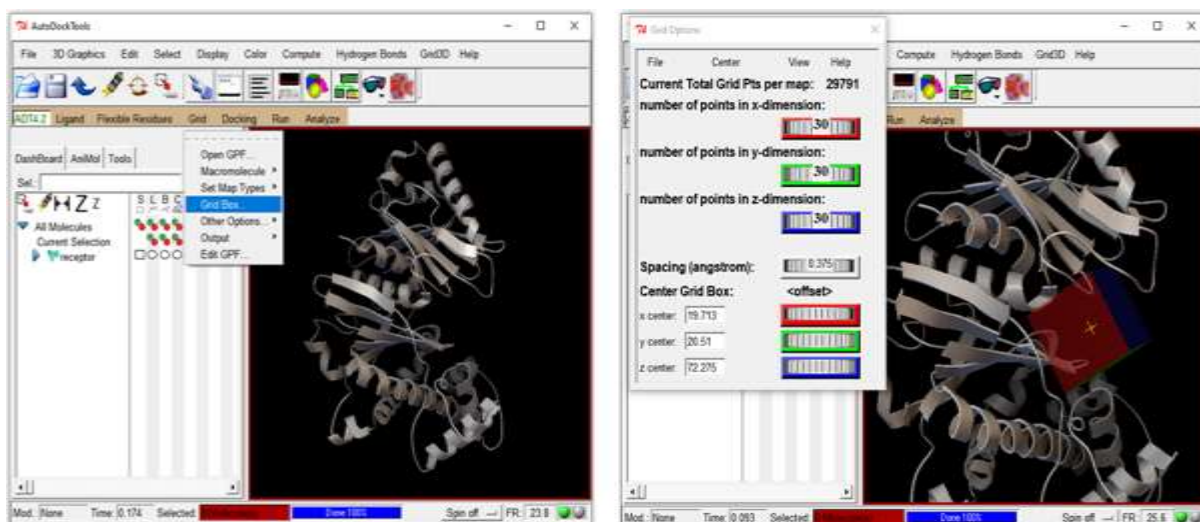


Figura 36 - Representação em estrutura terciária.



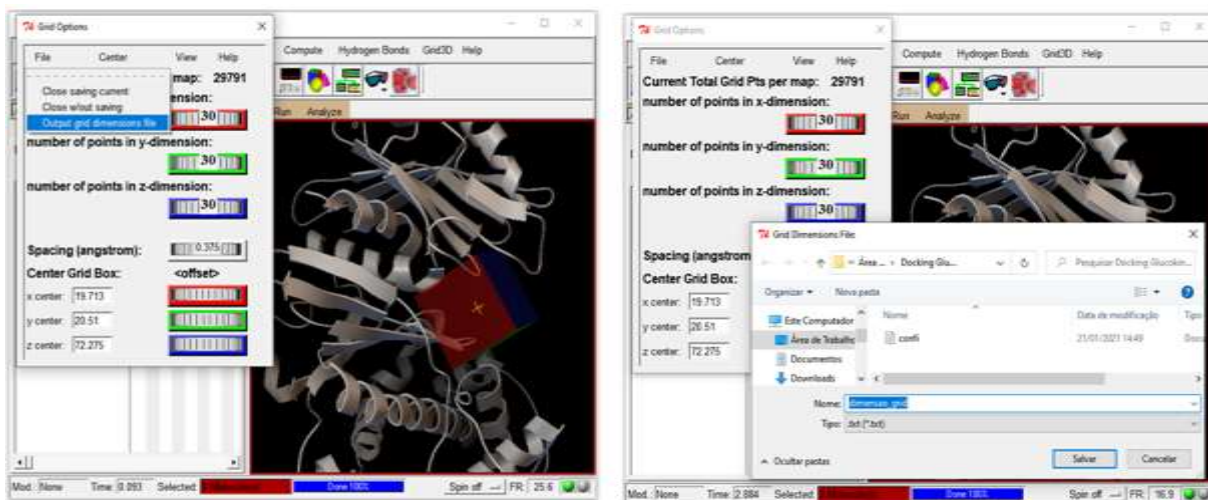
Em seguida foi aberta a caixa de ligação clicando em *Grid* -> *Grid Box...* e selecionado o sítio ativo da glicoquinase de *Leishmania braziliensis* que se desejava estudar os dockings entre os ligantes e ela (Fig. 37).

Figura 37 - Determinando o Grid Box.



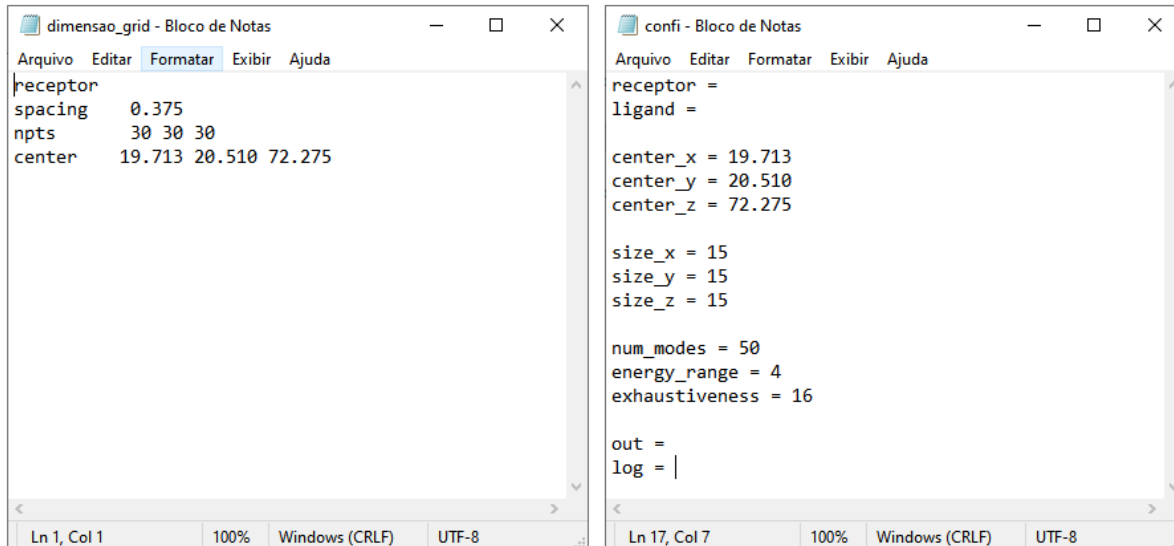
Com o Grid Box determinado, foi salva as coordenadas e dimensões do grid clicando em *File* -> *Output grid dimensions file*, e salvou em formato .txt como *dimensão_grid* (Fig. 38).

Figura 38 - Salvando dimensões do Grid Box.



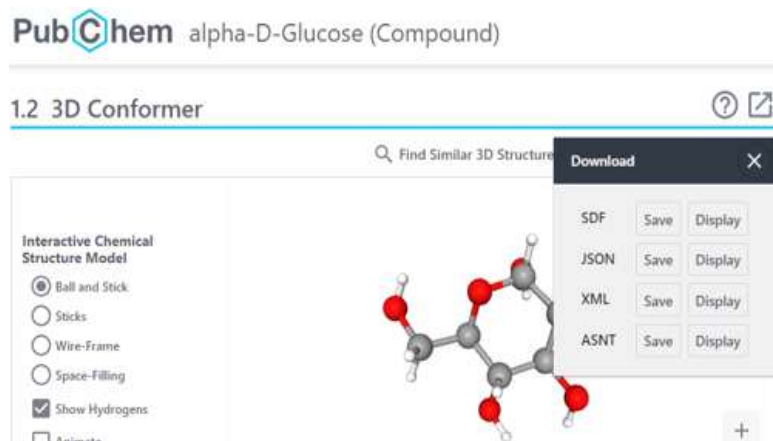
Finalmente abriu-se o documento de texto dimensão_grid e transferiu-se os valores da última linha para o documento de texto confi. Para os valores das dimensões, colocou-se a metade dos valores de dimensão_grid, e salvou as alterações feitas também em formato .txt (Fig. 39).

Figura 39 - Salvando as coordenadas e dimensões para o docking.



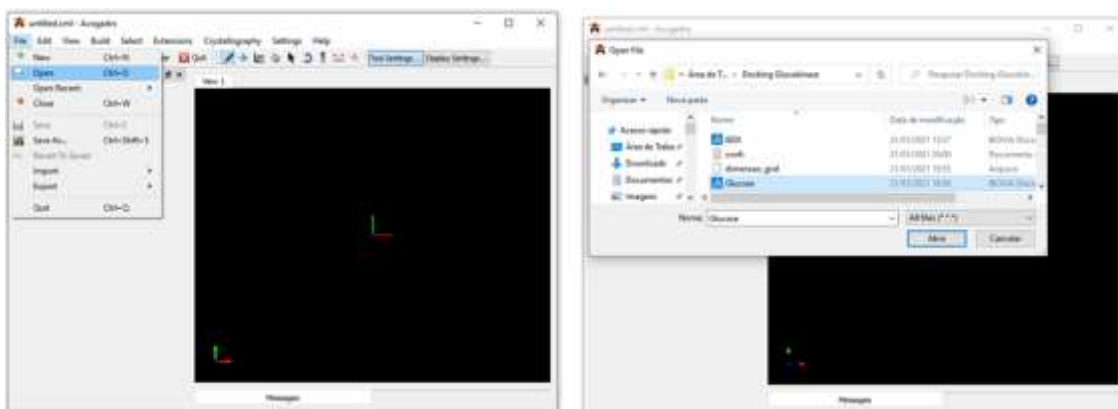
Para preparar o ligante para o docking molecular, foi feito o download da alfa-D-Glicose pelo banco de dados PubChem BioAssay do NCBI (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), e salva a estrutura tridimensional em formato de arquivo .sdf no diretório (Fig. 40).

Figura 40 - Estrutura da Glicose no PubChem.



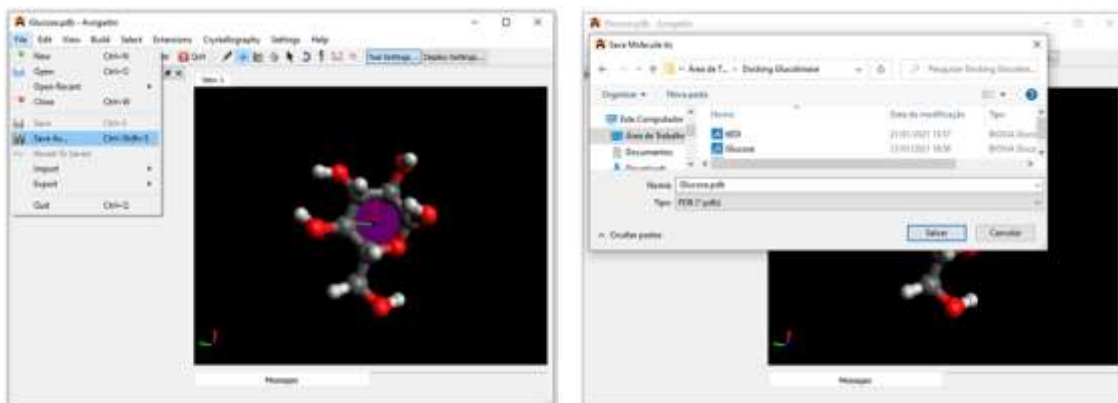
Para converter a extensão .sdf em outra foi necessário utilizar outro software, o Avogadro (<http://avogadro.cc/>). Com o Avogadro baixado, instalado e aberto, clicou-se em *File -> Open*, selecionando-se a Glicose (Fig. 41).

Figura 41 - Abrindo a Glicose no Avogadro.



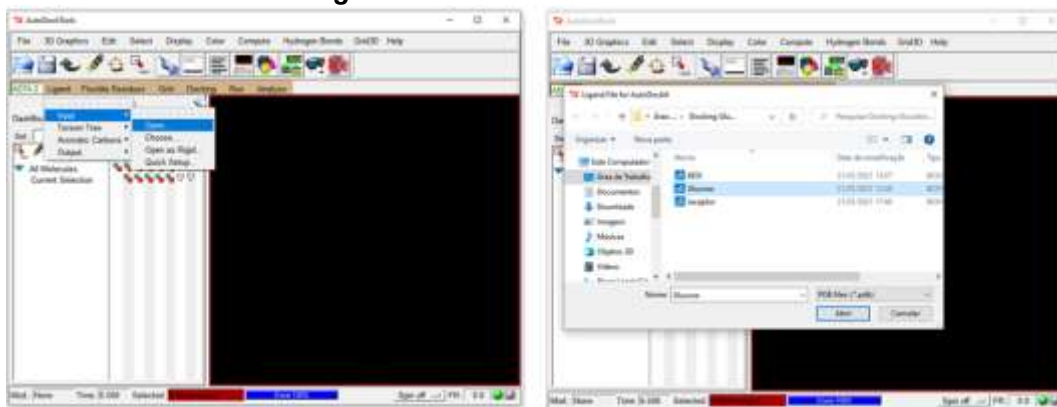
Com a Glicose aberta no software, clicou-se em *File -> Save As...* e salvou a estrutura em formato .pdb.

Figura 42 - Salvando a estrutura em formato .pdb.



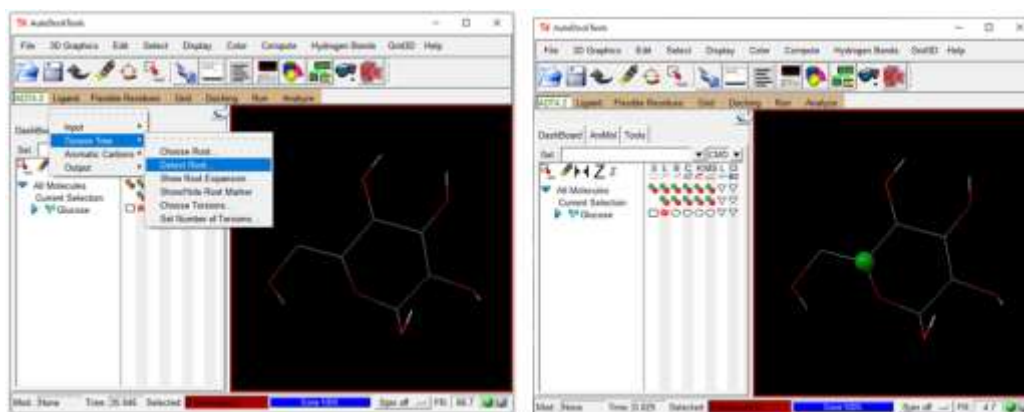
Depois que a estrutura foi salva no formato .pdb, ela foi aberta no AutoDock Tools clicando-se em *Ligand -> Input -> Open...* (Fig. 43).

Figura 43 - Abrindo a Glicose no ADT.



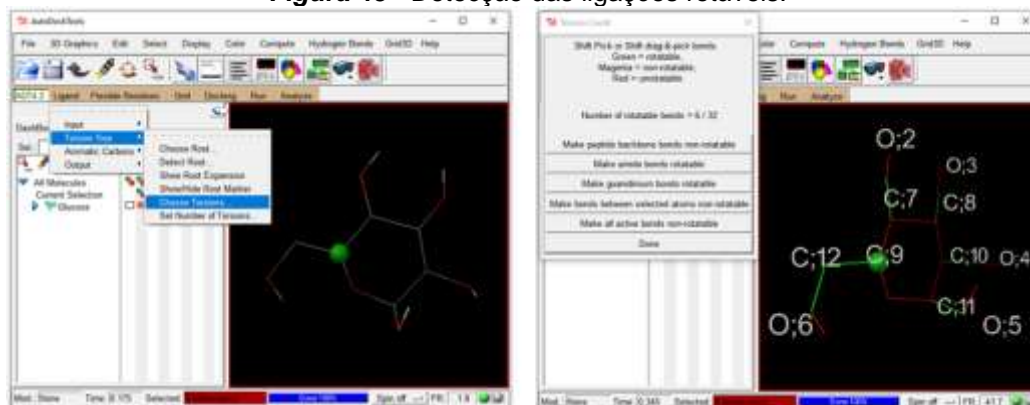
Para encontrar o centro de rotação da molécula clicou-se em *Ligand -> Torsion Tree -> Detected Root...*, sendo a esfera verde o indicador (Fig. 44).

Figura 44 - Centro de rotação da Glicose.



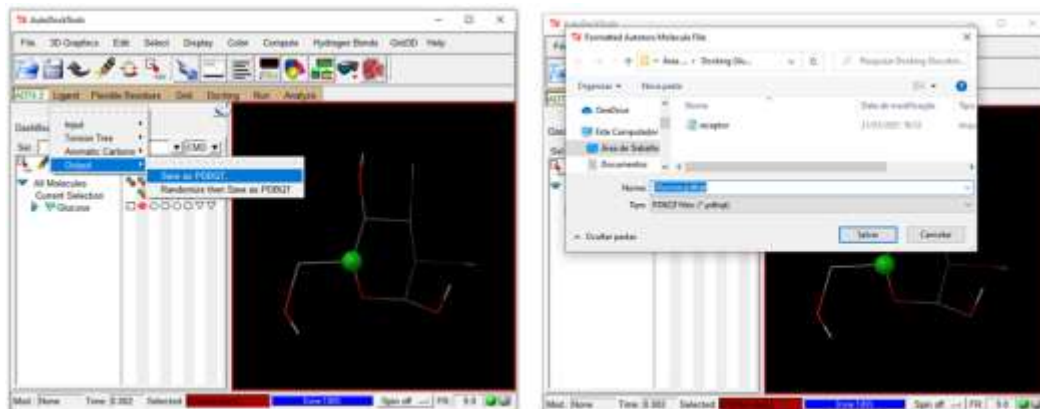
Em seguida clicou-se em *Ligand -> Torsion Tree -> Choose Torsions...* para visualizar as ligações rotáveis e sua quantidade, e as ligações não rotáveis (Fig. 45).

Figura 45 - Detecção das ligações rotáveis.



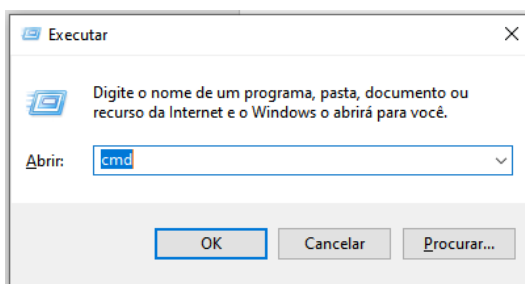
Finalmente se salvou a estrutura em formato .pdbqt, a fim de ficar pronta para o docking molecular, clicando-se em *Ligand -> Output -> Save as PDBQT...* (Fig. 46).

Figura 46 - Salvando a Glicose em .pdbqt para o docking.



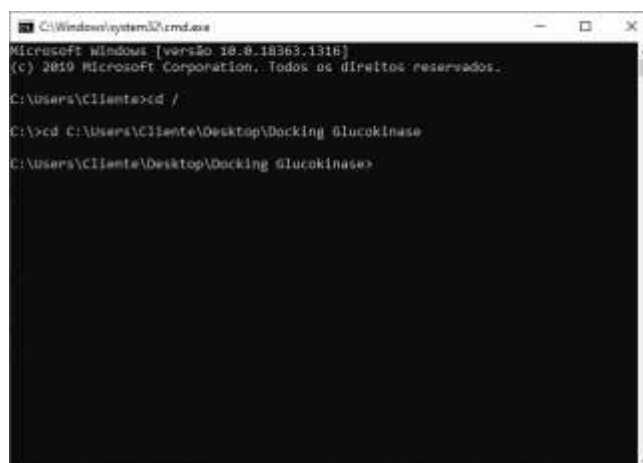
Para o início do docking molecular, apertou-se as teclas de atalho *Windows + R* e com a caixa de diálogo aberta, escreveu-se *cmd* e clicou-se em *Ok* para abrir o Prompt de Comando do Sistema Operacional Windows (Fig. 47).

Figura 47 - Caixa de diálogo do atalho *Windows + R*.



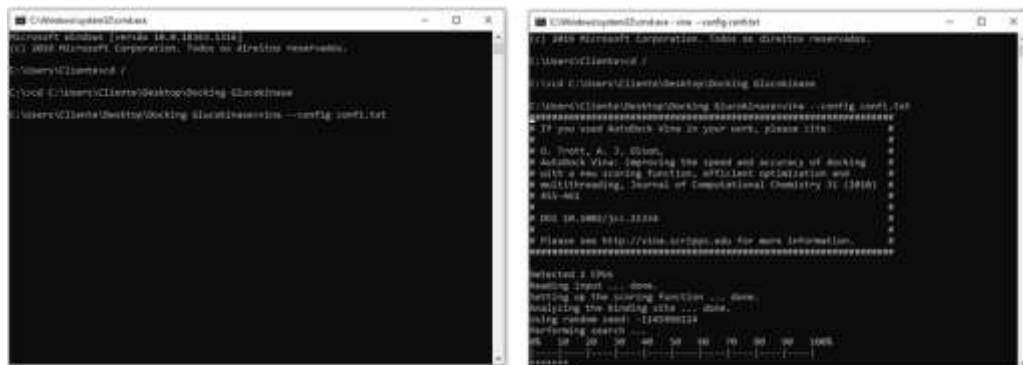
Com o Prompt de Comando aberto, copiou-se o caminho do diretório e especificou conforme as duas primeiras linhas da imagem abaixo.

Figura 48 - Determinando o diretório utilizado.



Posteriormente escreveu-se a terceira linha de comando para o AutoDock Vina fazer o docking entre a Glicose e o receptor conforme demonstrado abaixo.

Figura 49 - Comando e carregamento do docking molecular.



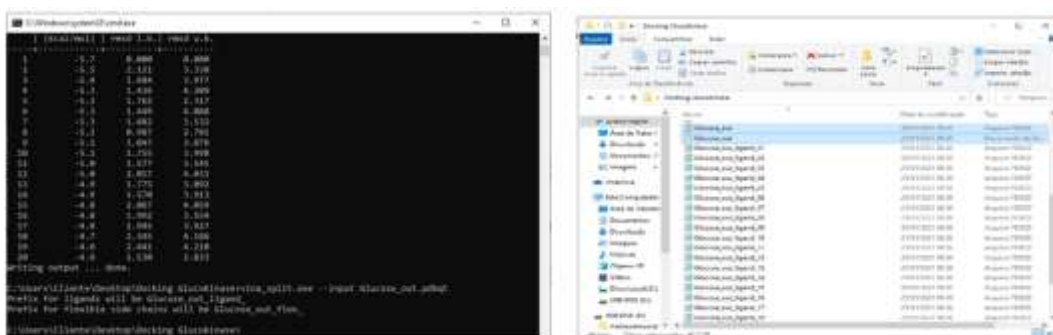
Após o carregamento ser concluído, foi aberta uma tabela (Fig. 50) com todos os valores de energia de ligação das 20 conformações que a molécula de Glicose realizou durante o docking.

Figura 50 - Valores obtidos com o docking molecular.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode	best mode rmsd a.s.	mode rmsd u.s.
1	-6.3	0.000	0.000	0.000
2	-5.5	2.123	3.928	3.928
3	-5.4	1.004	5.977	5.977
4	-5.3	1.426	4.309	4.309
5	-5.3	1.752	2.212	2.212
6	-5.2	1.449	6.004	6.004
7	-5.1	1.482	3.532	3.532
8	-5.2	0.887	2.793	2.793
9	-5.1	1.047	5.979	5.979
10	-5.2	1.933	5.958	5.958
11	-5.0	1.577	3.945	3.945
12	-5.0	2.027	0.033	0.033
13	-4.9	1.775	3.082	3.082
14	-4.9	1.576	3.913	3.913
15	-4.8	1.063	4.099	4.099
16	-4.8	1.392	3.554	3.554
17	-4.8	1.940	3.927	3.927
18	-4.7	2.345	0.106	0.106
19	-4.6	2.441	0.210	0.210
20	-4.6	1.310	2.022	2.022

Escreveu-se a última linha de comando para que todas as 20 conformações fossem abertas separadamente do arquivo de saída Glicose_out.pdbqt (Fig. 51) e escolhida aquela com melhor energia para a análise das interações.

Figura 51 - Separando as conformações obtidas.



Para a visualização das interações entre os ligantes e a glicocinase de *Leishmania braziliensis* (LbGlcK), utilizou-se o software Discovery Studio Visualizer (<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>). Esse processo foi realizado para todas as 70 estruturas de compostos estudadas neste trabalho e as imagens obtidas estão nos Resultados e Discussões.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. Pesquisa de drogas para a leishmaniose

A melhor energia de ligação de cada composto, gerada pelo AutoDock Vina, foi ranqueada (Tabela 1) e as 5 melhores foram escolhidas para uma análise mais aprofundada de seus respectivos ligantes com os resíduos da proteína.

Analisando a tabela, verifica-se que os compostos halogenados da série GLK2 obedecem ao comportamento observado em *TcGlcK* por MERCALDI et al. (2019), possuindo maior potencial de inibição do protozoário em comparação aos não halogenados.

Porém, dentre os melhores do ranking, nenhum pertence às estruturas de inibidores de GlcK patenteadas para o tratamento de tumores, nem menos a série GLK2 - que possuem resultados significativos contra a glicoquinase do *Trypanosoma cruzi* (*TcGlcK*).

Essa característica é bastante interessante uma vez que o sítio de ligação determinado para o docking; é - segundo Buechner et al. (2019) - o sítio ativo da proteína ao qual se liga o substrato natural alfa-D-Glicose.

Ainda segundo Buechner et al. (2019), esse sítio ativo da *LbGlcK* possui todos os resíduos conservados em comparação à *TcGlcK*, o que era de se esperar que as drogas responsáveis por inibir a proteína do *T. cruzi* apresentassem resultados melhores para a proteína de *Leishmania*.

Outro composto promissor, determinado como o inibidor de glicoquinase mais forte conhecido até o momento por D'antonio et al. (2015), que não ficou no topo do ranking foi a CBZ-GlcN. Os demais compostos estudados pelo autor também não apresentaram valores de energias suficientes para ocuparem melhores posições na tabela.

Vale ressaltar que todos esses compostos ocuparam posições superiores à da alfa-D-Glicose, ou seja, desempenharam seus papéis de inibidores de GlcK e também ficaram acima dos quimioterápicos utilizados para o tratamento do *T. cruzi*.

Entretanto, ocuparam posições inferiores à de outros compostos que também foram ligados ao sítio ativo da proteína.

Os 5 ligantes que apresentaram melhores energias na ligação com o sítio ativo da glicoquinase de *Leishmania braziliensis* (LbGlcK) são pertencentes ao grupo dos flavonoides, e suas interações com os resíduos de aminoácidos foram demonstradas e discutidas.

Tabela 1 -Resultados do docking molecular em kcal/mol.

Rank	Nome	Energia de Ligação
1	Proanthocyanidin A2	-8.4
2	Kaempferol-7-rhamnoside	-8.1
3	Myricetin 3-O-glucuronide	-8.0
4	Catechin 7-O-apiofuranoside	-7.8
5	Taxifolin	-7.7
6	Quercetin	-7.6
7	(+)-Catechin	-7.6
8	Galangin	-7.5
9	Myricetin	-7.5
10	GLK2-005	-7.3
11	Hesperetin	-7.3
12	3-(Naphthalen-2-yloxy)-1,2-benzothiazole 1,1-dioxide	-7.3
13	Kaempferol	-7.2
14	(-)-Epicatechin	-7.2
15	Geissoschizol	-7.1
16	7,8-Dihydroxyflavone	-7.0
17	1-[3-[(3-isopropylphenoxy)methyl]phenyl]-6,6-dimethyl-1,3,5-triazine-2,4-diamine	-7.0
18	7-[(1,1-Dioxo-1,2-benzothiazol-3-yl)sulfanyl]-4-methylchromen-2-one	-7.0
19	GLK2-004	-6.9
20	1-(9-anthryl)-2-benzoylethylene	-6.9
21	5'-nitrocurcumin	-6.8
22	D-Glucoheptose	-6.7
23	GLK2-003	-6.7
24	(2E)-1-(2,3-dihydroxy-4-methoxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-en-1-one	-6.7
25	CBZ-GlcN	-6.7
26	HPOP-GlcN	-6.6
27	N-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-4,5,7-trimethylquinazolin-2-amine	-6.5
28	Bisdemethoxycurcumin	-6.5
29	4'-Nitrochalcone	-6.5
30	(2E)-3-(4-nitrophenyl)-1-[4-(2-oxopropyl)phenyl]prop-2-en-1-one	-6.5
31	2',4,4',6'-Tetrahydroxychalcone	-6.5
32	4-chloro-4'-nitrochalcone	-6.5

Tabela 1 - (Continuação).

33	4-nitrochalcone	-6.5
34	GLK2-001	-6.5
35	BENZ-GlcN	-6.4
36	Ladanein	-6.4
37	2'-hydroxychalcone	-6.4
38	4-chlorochalcone	-6.3
39	4-chloro-4'-methoxychalcone	-6.3
40	4-aminochalcone	-6.3
41	Curcumin	-6.3
42	GLK2-002	-6.2
43	Demethoxycurcumin	-6.2
44	D-Mannoheptulose	-6.1
45	(2E)-1-(2-aminophenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one	-6.1
46	(2E)-1-(2-aminophenyl)-3-(4-chlorophenyl)prop-2-en-1-one	-6.1
47	4-methoxychalcone	-6.1
48	N-acetyl-beta-D-glucopyranosyl amine	-6.1
49	Nifurtimox	-6.0
50	Benznidazole	-6.0
51	4'-(dimethylamino)chalcone	-6.0
52	(2E)-1,3-bis[4-(dimethylamino)phenyl]prop-2-en-1-one	-5.9
53	2',4,4'-Trimethoxychalcone	-5.9
54	Dimethoxycurcumin	-5.9
55	3-Methoxy-5-(3-methylsulfanyl-1,2,4-triazin-5-yl)-1,2,4-triazine	-5.8
56	4'-chloro-4-dimethylaminochalcone	-5.8
57	1-methyl-N-acetylglucopyranosil amine	-5.8
58	(E)-Chalcone	-5.8
59	N-acetyl-alfa-D-glucosamine	-5.8
60	R-Diethyl ester substituent of beta-D-Glucose	-5.8
61	S-Diethyl ester substituent of alfa-D-Glucose	-5.7
62	S-Diethyl ester substituent of beta-D-Glucose	-5.7
63	Beta-D-mannose	-5.7
64	N-acetyl-beta-D-glucosamine	-5.7
65	R-Diethyl ester substituent of alfa-D-Glucose	-5.7
66	Alfa-D-Glucose	-5.7
67	4-(dimethylamino)chalcone	-5.6
68	3-[4-(dimethylamino)phenyl]-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-one	-5.6
69	D-Pinitol	-5.3
70	Alfa-D-mannose	-5.2

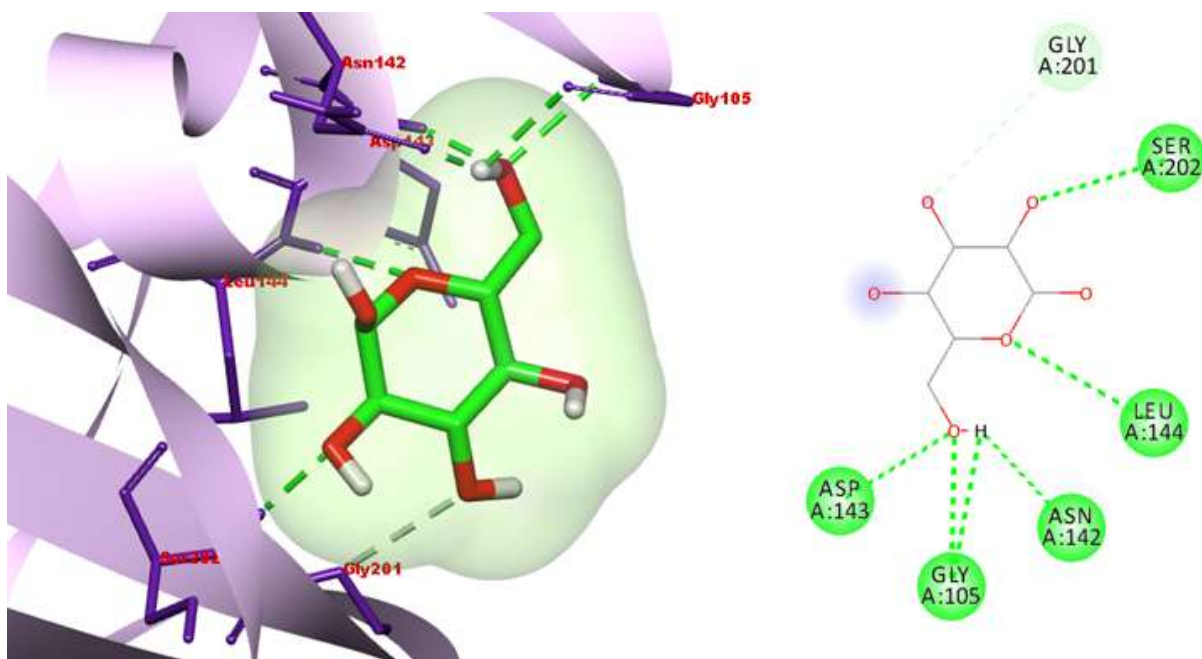
Como o objetivo é inibir as principais vias metabólicas do protozoário, responsáveis principalmente pela glicólise, as energias de ligações das estruturas escolhidas serão comparadas com as dos inibidores, cujas atividades inibitórias já foram comprovadas e determinadas contra a glicocinase.

Juntamente às energias de ligação, os resíduos que interagem com os ligantes também serão analisados com o objetivo de verificar se algum deles faz parte do grupo dos que se ligam à alfa-D-Glicose.

Após o docking, percebeu-se que a conformação mais estável para a alfa-D-Glicose realiza seis ligações de hidrogênio e uma ligação carbono-hidrogênio, sendo três delas ligações com os resíduos determinados por Buechner et al. (2019) como pertencentes ao sítio ativo da proteína (*Fig. 52*).

Sendo assim, pode-se concluir que o encaixe molecular está ocorrendo de acordo com os parâmetros determinados inicialmente e as interações estão sendo feitas conforme o esperado.

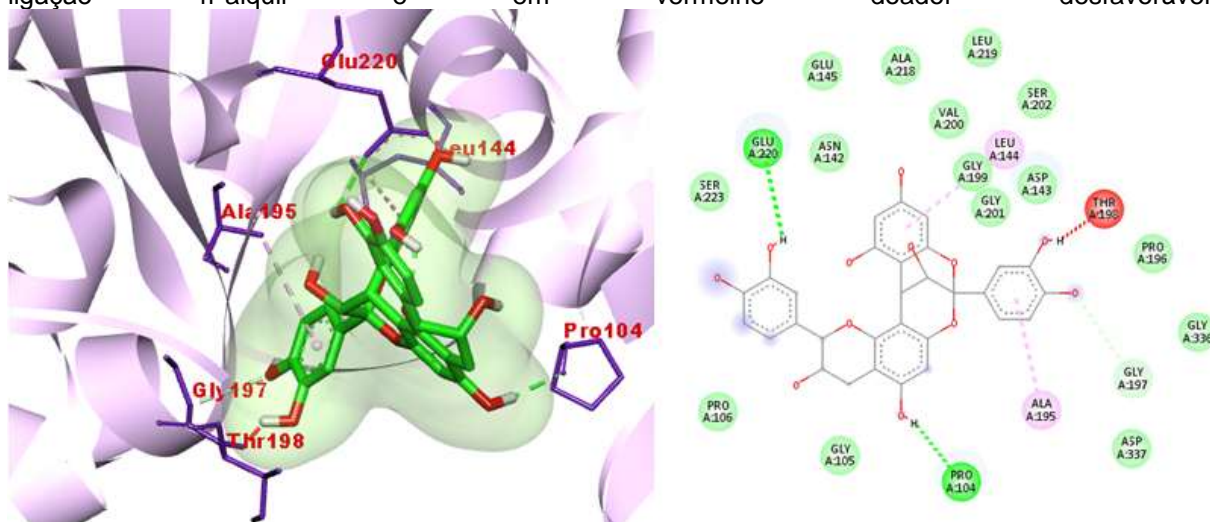
Figura 52 - Interações da alfa-D-Glicose com LbGlcK em 2D e 3D. Ligações de hidrogênio são representadas em verde enquanto que ligações carbono-hidrogênio são representadas em cinza.



A Proanthocyanidin A2 foi o ligante que possuiu maior energia de ligação dentre os 70 estudados. Ela realizou seis interações com resíduos de aminoácidos, mas apenas um deles faz interação com o substrato natural (*Fig. 53*).

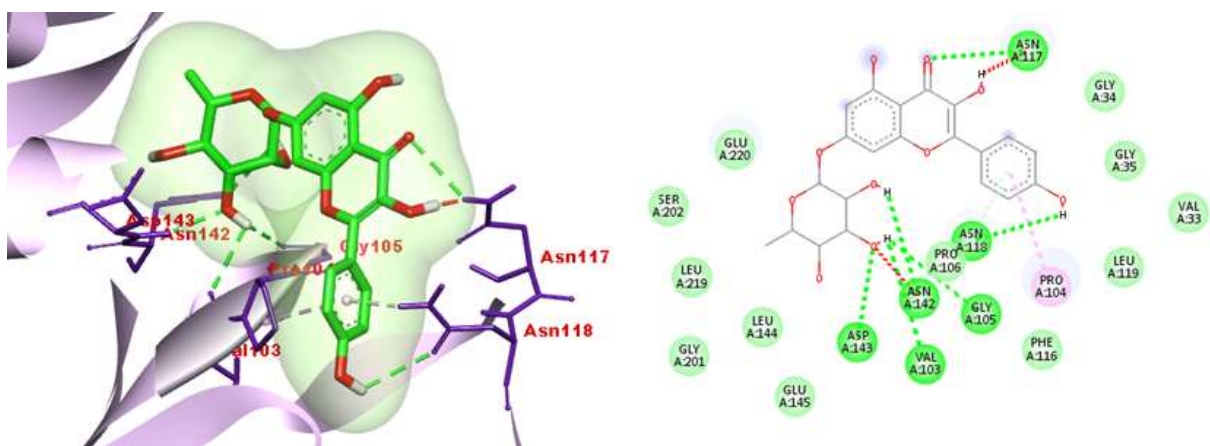
O que pode explicar o alto valor de energia é que três dos seis resíduos pertencem ao sítio ativo da glicoquinase de *Leishmania braziliensis* (LbGlcK).

Figura 53 - Interações da Proanthocyanidin A2 com LbGlcK em 2D e 3D. Ligações de hidrogênio são representadas em verde, de van der Waals em verde claro, carbono-hidrogênio em cinza, em rosa ligação π -alquil e em vermelho doador em desfavorável.



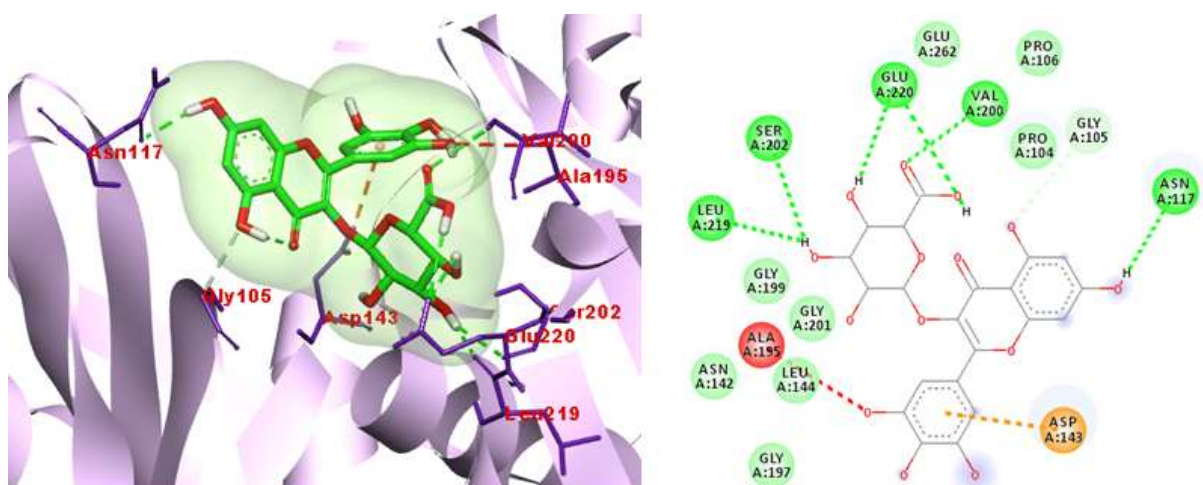
O segundo colocado apresentou energia de -8.1 kcal/mol interagindo com sete resíduos e realizando seis ligações de hidrogênio. Esse composto se ligou a Gly105, Asp143 e Asn142 que também são responsáveis pela ligação da alfa-D-Glicose no sítio ativo da proteína (Fig. 54). Porém por apresentar duas interações desfavoráveis, sendo uma delas com o resíduo Asn142, sua energia de ligação pode ter sido prejudicada com uma consequente diminuição no valor.

Figura 54 - Interações do Kaempferol-7-rhamnoside com LbGlcK em 2D e 3D. Ligações de hidrogênio são representadas em verde, de van der Waals em verde claro, ligação de hidrogênio π -doador em cinza, em rosa ligação π -alquil e em vermelho doador e receptor desfavorável.



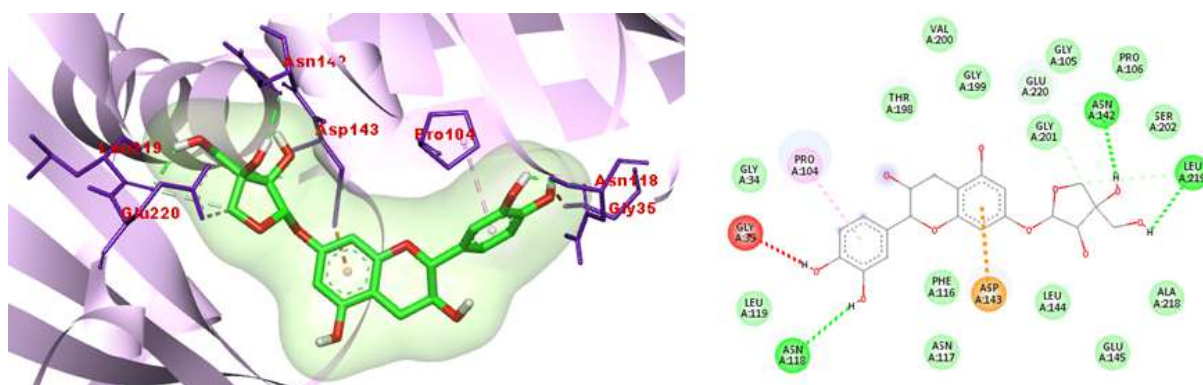
A Myricetin 3-O-glucuronide ficou com pontuação de -8.0 kcal/mol ocupando a terceira posição. Ela foi a que fez interações com o maior número de resíduos, sendo que Gly105, Asp143 e Ser202 também se ligam ao substrato natural da proteína (Fig. 55). Os resíduos Asp143, Val200 e Glu220 pertencem ao sítio ativo determinado por Buechner et al. (2019).

Figura 55 - Interações da Myricetin 3-O-glucuronide com LbGlcK em 2D e 3D. Ligações de hidrogênio são representadas em verde, de van der Waals em verde claro, carbono-hidrogênio em cinza, em laranja ligação π -ânion e em vermelho receptor desfavorável.



Catechin 7-O-apiofuranoside se liga aos resíduos Gly201, Asn142 e Asp143 responsáveis por ligar à Glicose e também ao resíduo Pro104 do sítio ativo da proteína LbGlcK (Fig. 56).

Figura 56 - Interações do Catechin 7-O-apiofuranoside com LbGlcK em 2D e 3D. Ligações de hidrogênio são representadas em verde, de van der Waals em verde claro, carbono-hidrogênio em cinza, em rosa ligação π -alquil, em laranja ligação π -ânion e em vermelho doador desfavorável.



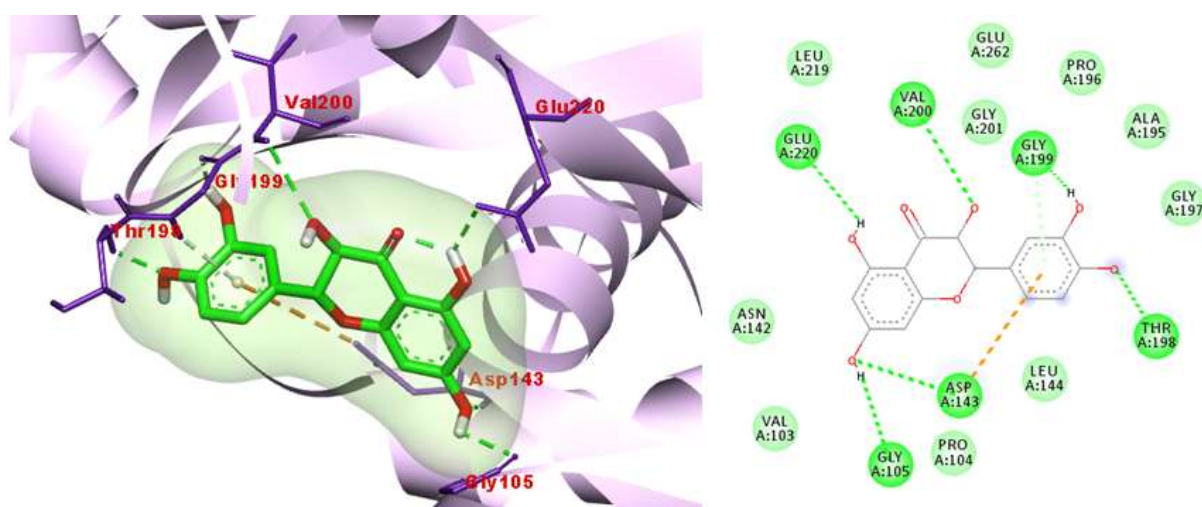
Taxifolin foi o quinto composto do ranking ficando com o valor de -7.7 kcal/mol. Suas interações se deram com os resíduos Gly105, Asn142 e Asp143 que se ligam a Glicose, além dos resíduos Val200 e Glu220, pertencentes ao sítio ativo (Fig. 57).

Analisando as interações da alfa-D-Glicose e dos 5 compostos com melhores resultados, foi possível determinar que Asp143 foi o resíduo que mais interagiu com as estruturas estudadas, não ligando apenas à Proanthocyanidin A2.

Os resíduos Pro104, Gly105, Asn142 e Glu220 também foram importantes nas interações, se ligando três vezes cada um. Já Leu144 e Val200 se ligaram duas vezes enquanto que Gly201 e Ser202 ligaram apenas uma vez.

Os demais resíduos Pro115, Phe116, Glu262, Ser223, Met364 e Phe368 - determinados por Buechner et al. (2019) como componentes do sítio ativo - não participaram de interações com qualquer um desses ligantes.

Figura 57 - Interações do Taxifolin com LbGlcK em 2D e 3D. Ligações de hidrogênio são representadas em verde, de van der Waals em verde claro, ligação de hidrogênio π -doador em cinza e em laranja ligação π -ânion.



Para complementar os resultados do docking molecular, foram estudadas algumas propriedades ADME interessantes para o processo de formulação de uma nova droga.

Propriedades farmacodinâmicas como potência, afinidade e seletividade, e farmacocinéticas de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) são de grande importância na determinação da atividade de um fármaco (DIAS et al., 2013; SANTOS-GARCIA et al., 2018).

A regra dos cinco de Lipinski é um conjunto de parâmetros utilizados para avaliar as propriedades ADME que estão diretamente relacionadas a biodisponibilidade oral teórica de um composto para estimar seu potencial farmacológico (SANTOS-GARCIA, et al., 2018; TRINDADE et al., 2020).

Para uma boa biodisponibilidade oral, o composto deve apresentar peso molecular ≤ 500 g/mol, número de átomos doadores de ligação de hidrogênio ≤ 5 ,

número de átomos aceitadores de ligação de hidrogênio ≤ 10 e $c\text{LogP} \leq 5$, não podendo violar mais do que um desses parâmetros (LIPINSKI et al.,2001 apud SANTOS et al., 2017).

As drogas são metabolizadas pelas enzimas hepáticas, principalmente as da família do citocromo P-450. Sendo, portanto, necessário apresentar boa lipossolubilidade para se difundir através de membranas celulares (STEVENS, 2014).

O logaritmo do coeficiente de partição octanol/água ($c\text{logP}$) é quem determina esse parâmetro, ou seja, se terá boa permeação ou absorção - sendo que valores acima de 5 podem manter as moléculas retidas na membrana devido a alta afinidade ao meio oleoso (LEONARDI, 2018).

Os parâmetros para regra dos cinco de Lipinski juntamente com a solubilidade aquosa (logS), área de superfície polar topológica (TPSA) e pontuação de drogas (DS) foram calculados utilizando os programas online Molinspiration (<https://www.molinspiration.com/>) e OSIRIS Property Explorer (http://www.cheminfo.org/Chemistry/Cheminformatics/Property_explorer/index.html).

Os resultados obtidos para os parâmetros da regra dos cinco de Lipinski, bem como o número de violações estão na Tabela 2.

Tabela 2 - Parâmetros ADME.

Rank	Nome	cLogP	FW (g/mol)	HBD	HBA	Violações
1	Proanthocyanidin A2	2.57	576.51	9	12	3
2	Kaempferol-7-rhamnoside	1.39	432.38	6	10	1
3	Myricetin 3-O-glucuronide	-0.78	494.36	9	14	2
4	Catechin 7-O-apiofuranoside	-0.13	422.39	7	10	1
5	Taxifolin	0.71	304.25	5	7	0

Abreviaturas: $c\text{logP}$ - coeficiente de partição octanol/água, FW - peso molecular, HBD - átomos doadores de ligação de hidrogênio e HBA - átomos aceitadores de ligação de hidrogênio.

Analisando-se a tabela, verifica que os compostos das posições 1 e 3 violaram mais do que um parâmetro, o que pode acarretar numa diminuição de sua absorção oral.

O valor de $\text{clogP} < 2$ para os quatro últimos colocados também pode interferir na atividade biológica desses compostos uma vez que valores baixos assim fazem com que exista grande dificuldade para a droga permear a membrana celular.

Outros parâmetros foram determinados e os resultados estão na Tabela 3.

Tabela 3 - Demais parâmetros que determinam a absorção e distribuição de um composto.

Rank	Nome	Átomos não H	LE (kcal/mol)	log S	TPSA (Å^2)	DS	ABS (%)
1	Proanthocyanidin A2	42	-0,20	-2,95	209.75	0,35	36,64
2	Kaempferol-7-rhamnoside	31	-0,26	-3,18	170.05	0,49	50,33
3	Myricetin 3-O-glucuronide	35	-0,23	-1,88	247.80	0,49	23,51
4	Catechin 7-O-apiofuranoside	30	-0,26	-1,51	169.30	0,82	50,59
5	Taxifolin	22	-0,35	-1,94	127.44	0,89	65,03

Abreviaturas: Átomos não H - átomos que não sejam hidrogênios, log S - solubilidade aquosa, TPSA - área de superfície polar topológica, DS - pontuação de drogas, ABS - absorção [ABS = $109 - 0,345 \times \text{TPSA}$] e LE - eficiência do ligante [LE = $\Delta G_{\text{bind}} / \text{átomos não H}$].

Segundo o OSIRIS Property Explorer, mais de 80% dos fármacos aprovados possuem solubilidade aquosa maior que -4. Analisando a tabela pode-se inferir que todos estão dentro desse parâmetro, característica que contribui para uma melhor absorção e distribuição desses compostos.

A área de superfície polar topológica (TPSA) está relacionada à absorção intestinal humana, permeabilidade de monocamadas de células do carcinoma do cólon (Caco-2) e a penetração da barreira hematoencefálica (MOLINSPIRATION). Ela permite a previsão das propriedades de transporte da droga, sendo valores inferiores ou iguais a 140 Å^2 considerados bons (ERTL et al., 2000; LIPINSKI, 2004 apud TRINDADE et al., 2020).

Dentre os compostos, apenas Taxifolin apresenta $\text{TPSA} \leq 140 \text{ Å}^2$. Os valores de pontuação de drogas (DS) para os cinco compostos variam de 0,35 a 0,89 cujas absorções variam de 23 a 65%.

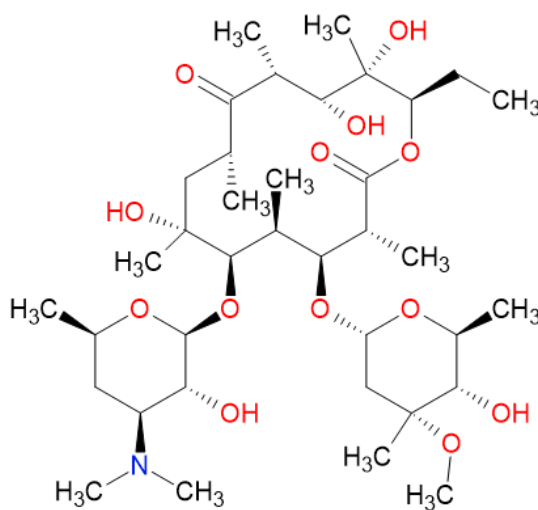
Proanthocyanidin A2 e Myricetin 3-O-glucuronide são os compostos com as menores absorções e justamente os que não obedecem mais do que um parâmetro da regra dos cinco de Lipinski.

A eficiência do ligante (LE) determina a força da ligação entre o composto e a molécula alvo (STEVENS, 2014). Os resultados variam de -0,20 a -0,35 sendo que o composto com maior energia de ligação ficou com o menor valor de LE e o composto que ocupou a quinta colocação do ranking de energia de ligação ficou com o melhor LE.

A regra dos cinco de Lipinski é bastante comum entre os estudos in silico relacionados à descoberta de drogas. Embora esses parâmetros sejam importantes na verificação da biodisponibilidade oral de um medicamento, existem compostos que fogem a essa regra e ainda atuam como fármacos.

Segundo Stevens (2014), esses compostos atravessam a membrana celular por transporte ativo ou facilitado, sendo a eritromicina (*Fig. 58*) um exemplo dentre os antibióticos macrolídeos, apresentando FW = 734 g/mol, HBA = 15 e HBD = 6.

Figura 58 - Estrutura da eritromicina.



Como o objetivo do presente trabalho foi fazer o repurposing de drogas já existentes, sendo algumas delas até patenteadas por sua eficácia na inibição de glicoquinases de diferentes tipos, o principal parâmetro a ser levado em consideração é a energia de ligação.

Os demais parâmetros analisados no trabalho estão relacionados a proposta de modificações estruturais de compostos para otimizar seus resultados, como por exemplo a verificação do clogP após a adição de um anel benzênico na estrutura do ligante.

O docking molecular serve justamente para guiar a descoberta de novos compostos com atividades biológicas interessantes de maneira mais confiável.

4.2. Proposta educacional

Com as habilidades adquiridas na utilização de programas ao longo do trabalho de pesquisa, foi possível correlacioná-las com a docência no Ensino Médio e para tal propõe-se uma aula inspirada no artigo "*Drug Design Workshop: A Web-Based Educational Tool To Introduce Computer-Aided Drug Design to the General Public*", com a finalidade de apresentar aos alunos do 3º ano conceitos de estereoquímica.

O conteúdo de estereoquímica costuma causar muita confusão nos alunos por se tratar do estudo do arranjo espacial de moléculas. Esse assunto requer que o aluno possua habilidades de visualização suficientes para transformar representações em duas dimensões apresentadas nos livros e no quadro para três dimensões, ou seja, projetar as moléculas para fora do plano em que estão desenhadas (GILBERT, 2005).

Com essa confusão o aprendizado não é alcançado, desencadeando uma série de fracassos quando é preciso visualizar a relação que uma molécula têm com a sua imagem especular, na determinação de sua quiralidade ou mesmo quando necessário fornecer a nomenclatura Cahn-Ingold-Prelog, pois para isso é necessário rotacioná-la para deixar o substituinte com menor prioridade para trás do plano em que ela está representada.

Enfim, existem diversos obstáculos que devem ser superados dentro do ensino de química e a utilização de ferramentas educacionais como modelos moleculares ou até mesmo um software capaz de transformar representações em 2D para 3D podem tornar o aprendizado algo concreto, de forma lúdica e descomplicada (TASKER & DALTON, 2006).

Raupp et al. (2009) e Silva, et al. (2019) são alguns exemplos de artigos presentes na literatura que estão relacionados à implementação do ChemSketch no ensino de química, mais especificamente no que tange à isomeria geométrica. Ambos os autores tiveram resultados positivos em suas aplicações, e ao final das aulas os

alunos demonstraram uma evolução significativa na diferenciação espacial de isômeros em comparação a antes, sem o uso da ferramenta.

O objetivo desta proposta de aula é levar um ensino contextualizado, lúdico, transversalizado e correlacionado da estereoquímica com outras matérias estudadas pelo aluno, utilizando como ferramentas o ChemsKetch e uma plataforma educacional que apresenta conceitos básicos do design de drogas de forma simplificada (DAINA et al., 2017).

Ambas as ferramentas educacionais, ChemsSketch e Drug Design Workshop, estão disponíveis gratuitamente na Internet e servirão para facilitar no aprendizado dos assuntos abordados de quiralidade e nomenclatura Cahn-Ingold-Prelog, também conhecida como nomenclatura R e S.

Para que seja possível ministrar a aula utilizando essas ferramentas educacionais é necessário fazer o download apenas do ChemSketch (<http://www.acdlabs.com/resources/freeware/chemsketch/>), utilizado para o desenho e otimização de estruturas moleculares em 2D, conversão e representação de estruturas em 3D, fornecimento de nomenclatura, conformação, fórmula molecular, massa molecular dentre uma infinidade de outras opções.

Ao clicar na URL o usuário será redirecionado para a página de download do ChemSketch (Fig. 59) e deve escolher a opção *Download Free Version* (destacada em vermelho).

Figura 59 - Página ACD Labs para download da versão gratuita do ChemsKetch.

ACD/Labs

Platforms and Products ▾ Solutions ▾ Services and Support ▾ Resources ▾ About Us ▾

ACD/ChemSketch for Academic and Personal Use

Home | Contact Us | ACD/ChemSketch

A Free Comprehensive Chemical Drawing Package

ACD/ChemSketch Freeware is a drawing package that allows you to draw chemical structures including organics, organometallics, polymers, and Markush structures. It also includes features such as calculation of molecular properties (e.g., molecular weight, density, molar refractivity etc.), 2D and 3D structure cleaning and viewing, functionality for naming structures (fewer than 50 atoms and 2 rings), and prediction of logP. The freeware version of ChemSketch does not include all of the functionality of the commercial version — see a [brief overview of the differences](#) or visit [ACD/ChemSketch](#) to learn more about the commercial version.

As an Educational Tool

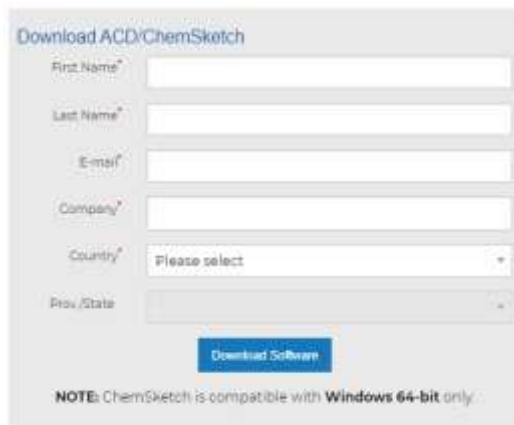
ACD/Labs software aids in teaching key chemistry concepts to high school, undergraduate, and graduate chemistry students. In addition, students benefit from exposure in the learning environment to the same tools they will encounter in the workforce.

- Our Academic Site Licensing Program is a convenient way for qualifying academic institutions to make the freeware version of ACD/ChemSketch available to their students and faculty.
- Free access to site licenses of ACD/ChemSketch Freeware are available. [Contact us](#) to learn more.

Freeware: One Installation Free for personal and academic use (1 individual installation) Download Free Version	Freeware: Academic Site License Free site-wide installation at your academic institution Request Site-wide Install	Commercial Version: 30-Day Trial Try the full version (or buy online) for commercial and government use Download 30-Day Trial
--	---	--

Logo após o clique, terá de criar uma conta no ACD Labs para finalizar o download (Fig. 60). Finalmente é só abrir o arquivo e seguir as instruções de instalação na máquina.

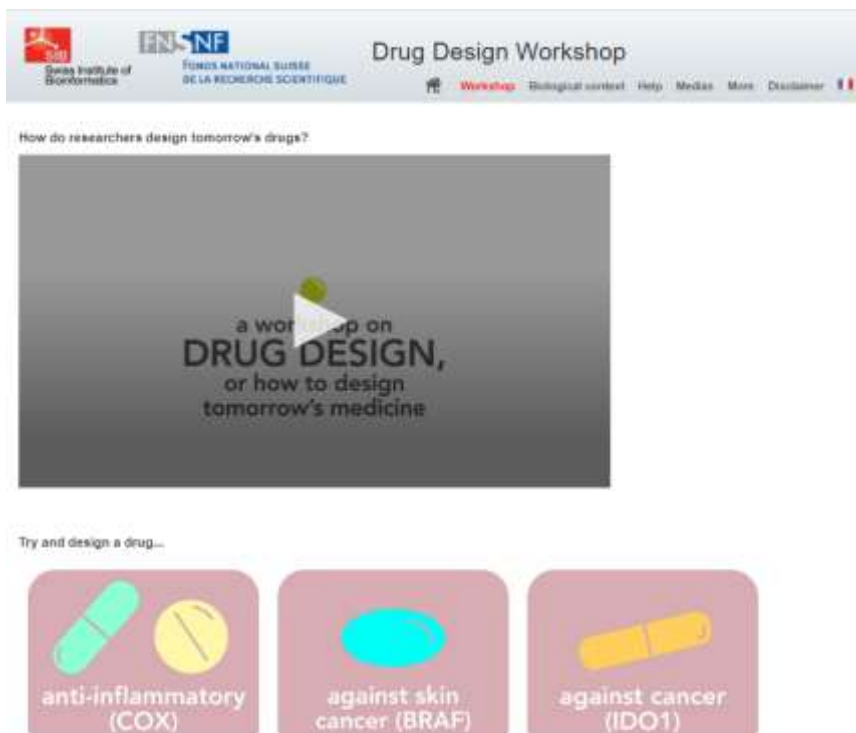
Figura 60 - Cadastro necessário para o download.



The image shows a registration form titled "Download ACD/ChemSketch". It contains several input fields: "First Name*", "Last Name*", "E-mail*", "Company*", "Country*" (a dropdown menu with "Please select" as the current selection), and "Prov./State*" (a dropdown menu). Below these fields is a blue button labeled "Download Software". At the bottom of the form, there is a note: "NOTE: ChemSketch is compatible with Windows 64-bit only."

Para acessar a segunda ferramenta educacional, basta seguir a URL: <http://www.drug-design-workshop.ch/>. Ao clicar no link o usuário será redirecionado para a página inicial do Drug Design Workshop (Fig. 61).

Figura 61 - Página inicial da ferramenta educacional Drug Design Workshop.



Essas etapas podem ser realizadas somente pelo professor, utilizando as ferramentas educacionais em seu computador pessoal e projetando a tela para a

turma assistir as animações realizadas por ele e associarem com o que está sendo explicado.

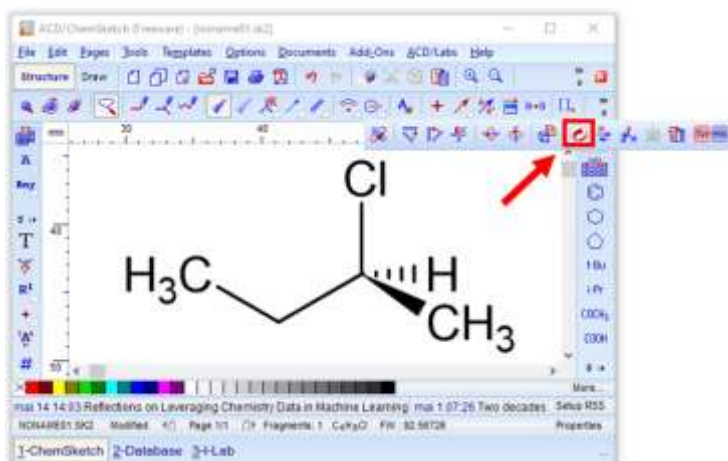
Elas também podem ser realizadas em um laboratório de informática, caso a escola possua, para que os alunos tenham a oportunidade de manusearem as moléculas e participarem ativamente desde o momento da criação de um composto até a busca pelo entendimento de como ele se liga a uma enzima para atuar como um fármaco.

Por mais simples que pareça, uma aula desse modelo instiga no aluno a curiosidade e a vontade de aprender, tornando possível a busca pelas respostas dos questionamentos que vêm à sua cabeça. Dessa forma ele pode construir o conhecimento de forma autônoma, internalizando as representações e as conversões de 2D para 3D e vice-versa, cabendo ao professor trabalhar como um mediador instigando na busca ao conhecimento e auxiliando somente quando necessário (RAUPP et al., 2010).

A fim de elucidar melhor a explicação para a turma, o professor pode utilizar o ChemsKetch para desenhar a molécula e a sua imagem especular. Para isso deve-se abrir o programa e desenhar qualquer molécula quiral simples (*Fig. 62*).

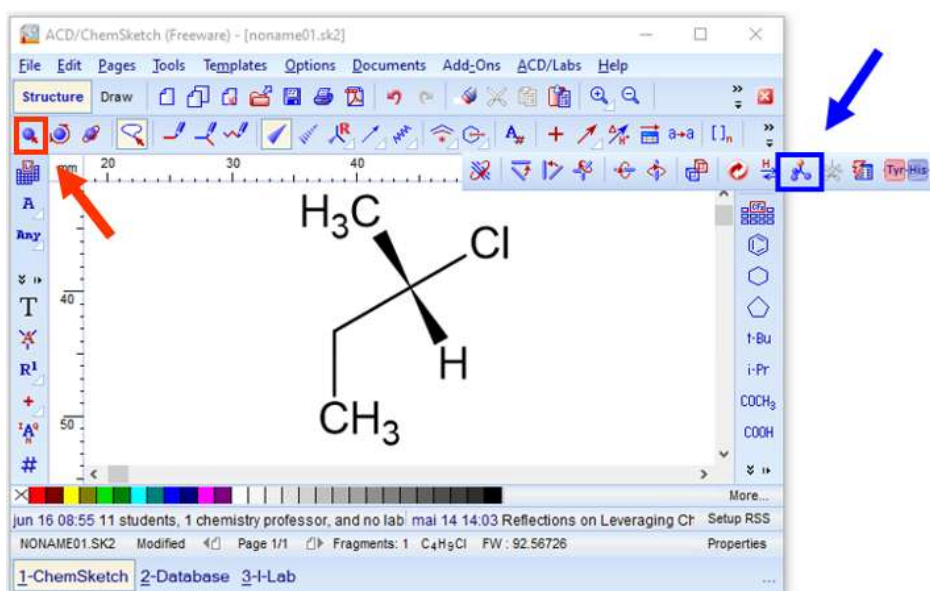
Vale lembrar que não é necessário desenhar a estrutura com os ângulos corretos e os tamanhos das ligações também, pois existe um botão responsável por reordenar a estrutura e deixá-la o mais próximo possível de sua representação correta, bastando clicar no botão *Clean Structure* (marcação vermelha).

Figura 62 - 2-clorobutano.



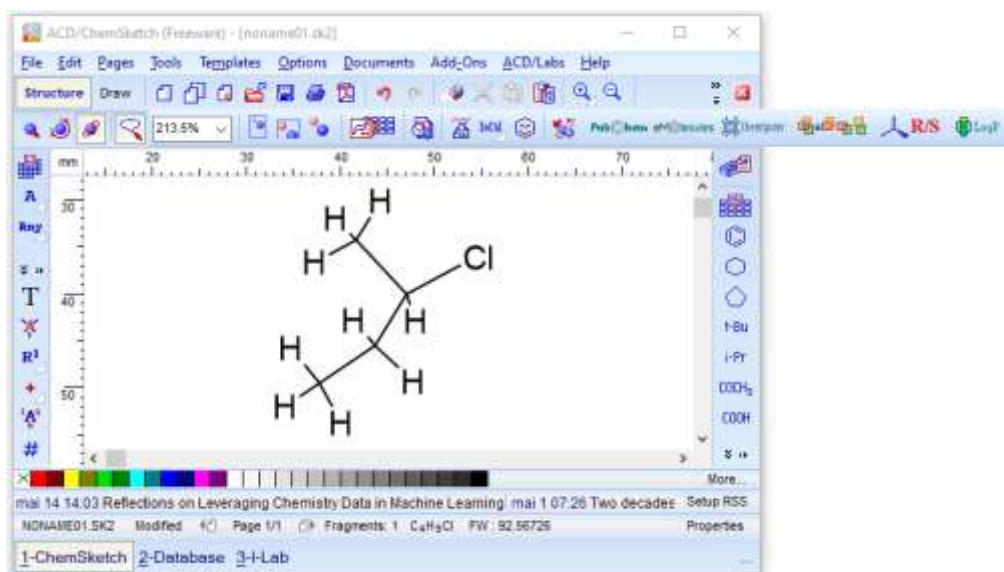
Feito isso, deve-se otimizar a estrutura desenhada com o objetivo de prepará-la para a representação em três dimensões. Portanto basta clicar em *Select/Move* (marcação alaranjada), selecionar a molécula e em seguida clicar na opção *3D Optimization* (Fig. 63) marcada em azul.

Figura 63 - 2-clorobutano com estrutura reordenada.



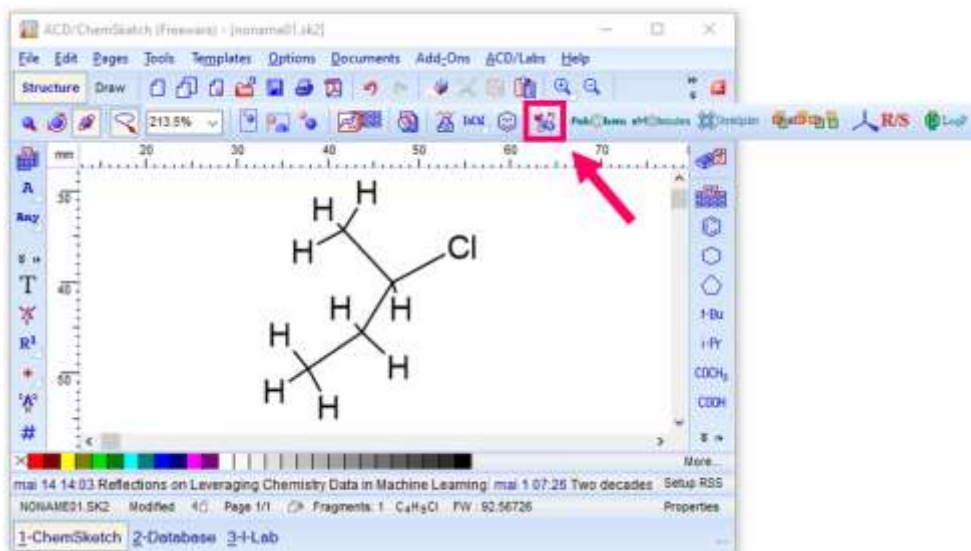
Após clicar no botão *3D Optimization* a molécula sofrerá novamente algumas modificações em sua representação (Fig. 64).

Figura 64 - Molécula de 2-clorobutano otimizada.



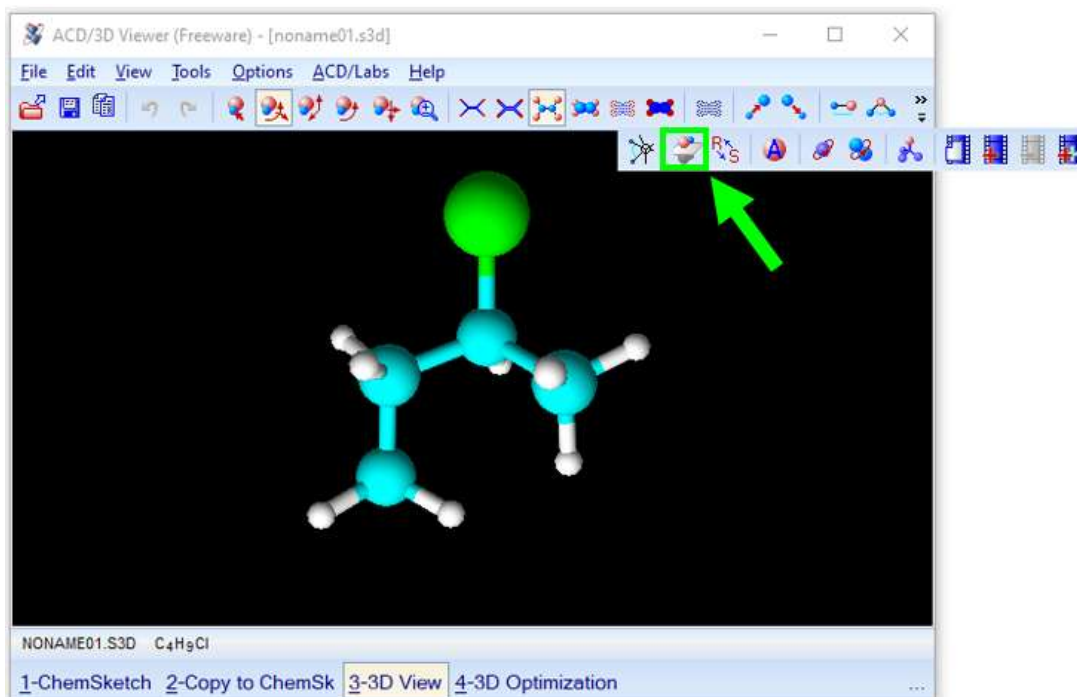
Para gerar a representação da molécula em 3D deve-se clicar em *3D Viewer* (Fig. 65) marcada em rosa.

Figura 65 - Botão para visualização em 3D.



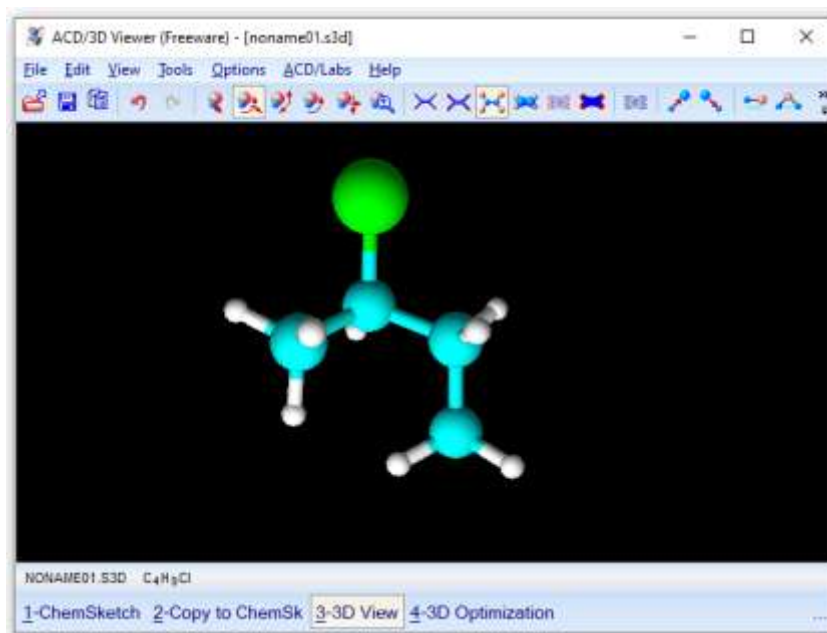
Após isso, o ChemsKetch abrirá uma nova janela com a representação em três dimensões da molécula desenhada (Fig. 66).

Figura 66 - Representação em 3D do 2-clorobutano.



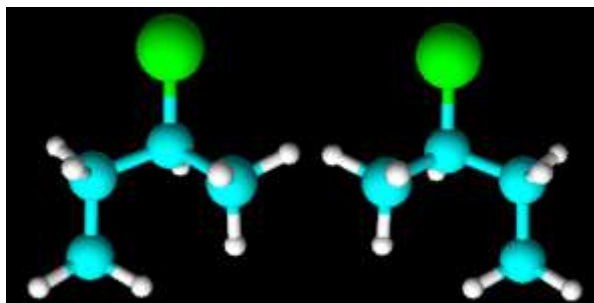
Para obter a imagem especular do 2-clorobutano, basta clicar com o mouse no botão *Mirror*, especificado na imagem acima (marcação verde). Após isso o ChemsKetch dará a imagem especular da molécula desenhada (Fig. 67).

Figura 67 - Imagem especular da molécula de 2-clorobutano.



Colocando-se as duas moléculas de frente em um editor de texto, percebe-se que realmente não há possibilidade de sobreposição entre elas (*Fig. 68*).

Figura 68 - 2-clorobutano e sua imagem especular (refletida no espelho).

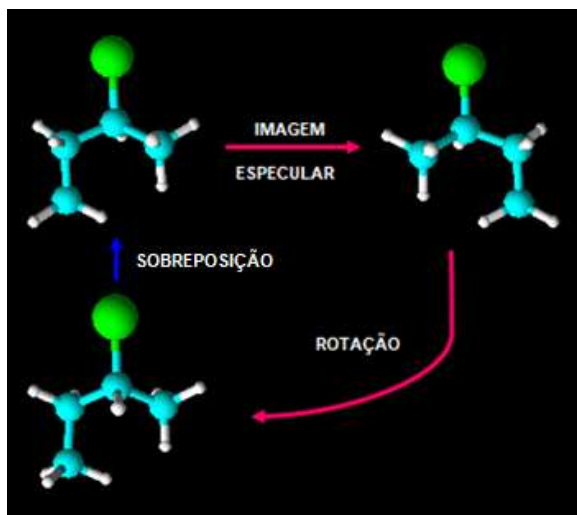


Um professor de química ao olhar a imagem acima já enxerga que se tratam de dois enantiômeros, entretanto um aluno do ensino médio não possui tantas habilidades para rotacionar uma das moléculas no plano e sobrepor à outra.

Logo propõe-se que sejam feitas as rotações de uma das moléculas no eixo horizontal e depois no eixo vertical, sempre copiando e colando em um editor de texto para a sobreposição. Prefere-se utilizar o editor de texto porque se o aluno errar em alguma etapa do desenho da molécula não precisa voltar e desenhar a partir do zero, basta clicar duas vezes na imagem que está colada no Word e a molécula será aberta no ChemsKetch para correção.

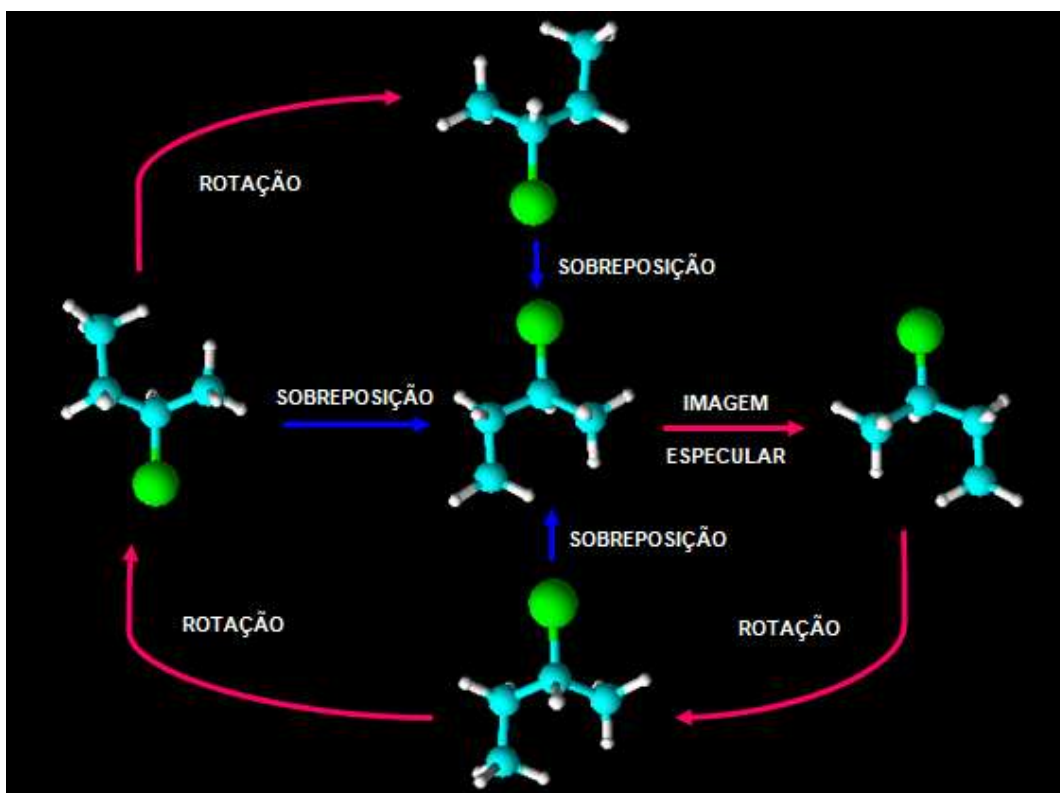
Portanto, da **Figura 68** escolhe-se a molécula da esquerda para ser fixa e a sua imagem especular para sofrer as rotações no plano. A figura abaixo mostra a comparação entre a molécula fixa e a primeira rotação da sua imagem especular.

Figura 69 - Rotação da imagem especular e sobreposição.



Ao final da sobreposição entre as rotações da imagem especular e a molécula fixa (*Fig. 70*), o aluno perceberá que realmente se tratam de dois enantiômeros, absorvendo de forma concreta o conceito abordado pelo professor.

Figura 70 - Estudo da sobreposição dos enantiômeros.



Visto isso, o professor pode explicar que por essa diferença no arranjo espacial entre esses dois enantiômeros a luz plano polarizada sofre um desvio em seu plano de vibração quando atravessa suas estruturas moleculares. Explicando que o desvio pode ocorrer no sentido horário (dextrogiro) ou anti-horário (levogiro) com a mesma intensidade, e o porquê que uma mistura racêmica não apresenta essas propriedades (FONSECA, 2016).

Outra característica importante é que em alguns enantiômeros que possuem atividades biológicas, elas se tornam distintas devido a essa diferença em seus arranjos espaciais, cabendo frisar que nem toda molécula quiral apresenta efeitos farmacológicos (COELHO, 2001).

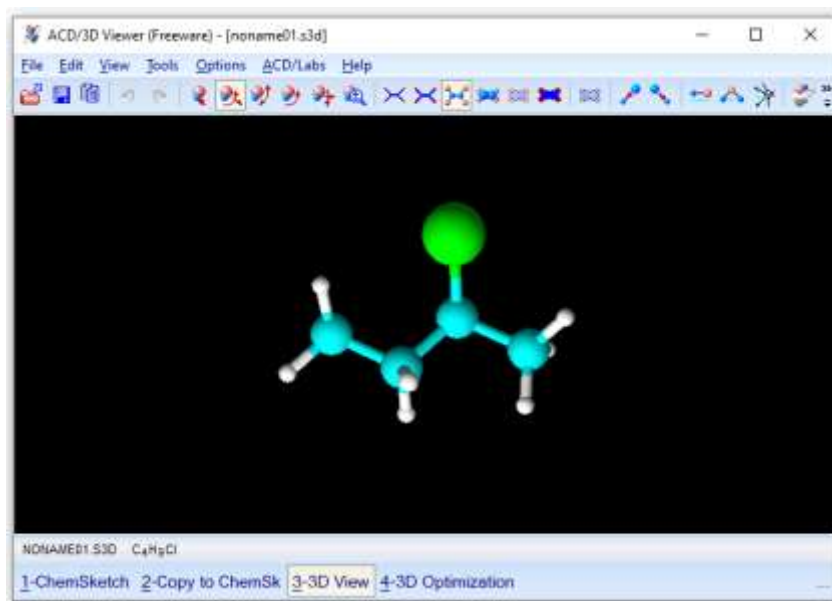
A atividade biológica de um fármaco é característica de apenas uma de suas orientações espaciais (eutômero), sendo, portanto, a sua conversão responsável pela diminuição ou inativação do seu potencial curador. Pode-se explicar também que em uma síntese é impossível obter 100% de rendimento, sempre ficando resquícios da outra configuração presente no produto (COELHO, 2001).

Deve-se explicar aos alunos que a presença da configuração indesejada (distômero) em quantidades iguais com o eutômero pode fazer com que o composto indesejável apresente ou não efeitos colaterais ou ainda ele e o eutômero apresentem atividades biológicas distintas (JÚNIOR, 2014).

Como o entendimento das configurações é essencial para esse processo, o professor pode aproveitar a ferramenta para ensinar os conceitos necessários para a total compreensão do sistema R,S.

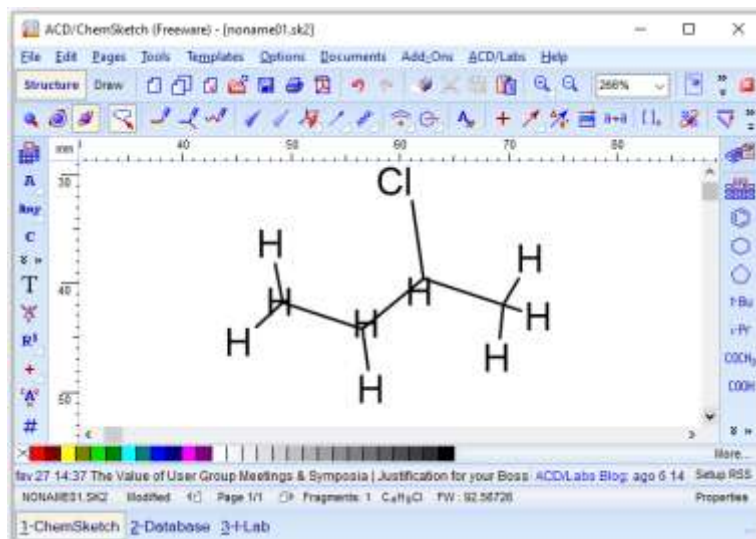
Para isso ele deve desenhar a molécula no ChemsKetch, e seguir os passos anteriores para a transformação da molécula em estrutura 3D. Com essas etapas concluídas deve-se numerar os substituintes em ordem de prioridade e depois colocar aquele com menor prioridade para traz do plano (*Fig. 71*).

Figura 71 - Molécula com grupo de menor prioridade para trás do plano.



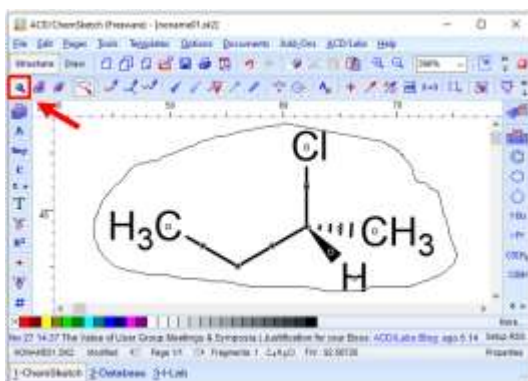
Feito isso deve-se ver qual é o sentido da prioridade para determinar se é R ou S. Depois de determinada pelo aluno, ele é convidado a voltar para o ChemSketch e fechar a aplicação atual, a qual volta automaticamente para a janela anterior (Fig. 72).

Figura 72 - Guia anterior com a estrutura otimizada.



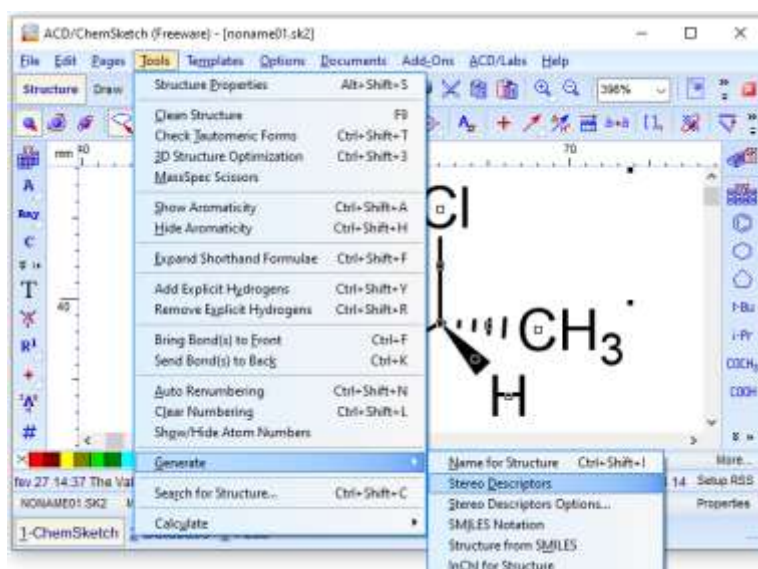
Apertando o atalho Ctrl + Z duas vezes, ele volta para a representação inicial da molécula. O aluno deve clicar no botão *Select/Move* (marcação vermelha) e selecionar a molécula (Fig. 73).

Figura 73 - Molécula de 2 – clorobutano selecionada.



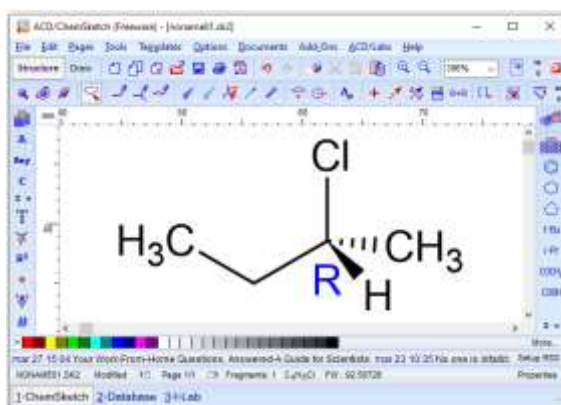
Depois clicar em *Tools, Generate e Stereo Descriptors* (Fig. 74).

Figura 74 - Passos para determinação da configuração absoluta.



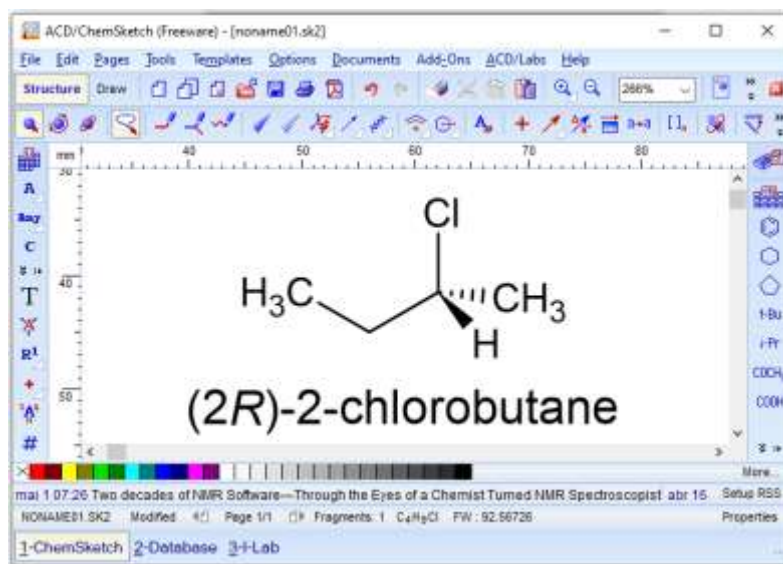
Seguindo esses passos o programa determinará qual é a configuração absoluta da molécula (Fig. 75) e com isso ele pode verificar se acertou ou errou em sua determinação.

Figura 75 - Configuração dada pelo ChemsKetch.



Outra ferramenta boa para o aluno é a geração de nomenclatura. Para isso deve-se selecionar a molécula e clicar em *Tools*, *Generate* e finalmente em *Name for Structure* (Fig. 76).

Figura 76 - Nomenclatura R/S dada pelo ChemSketch.



Logo conclui-se que dessa maneira os conceitos serão internalizados mais facilmente pois o software é uma excelente ferramenta para auxiliar o aluno na transformação de estruturas 2D em 3D e vice-versa, tornando o aprendizado prazeroso e lúdico.

Talvez um questionamento que todos já tenham feito na vida é sobre o funcionamento de um fármaco. No entanto deixaram essa ideia de lado ao se depararem com artigos contendo uma linguagem bem técnica e de difícil compreensão ou até mesmo nem chegaram a pesquisar, achando ser algo complexo e longe do seu entendimento.

O Drug Design Workshop é uma plataforma Web de fácil manipulação que permite o entendimento de conceitos básicos do design de um fármaco por parte de qualquer usuário (DAINA et al., 2017).

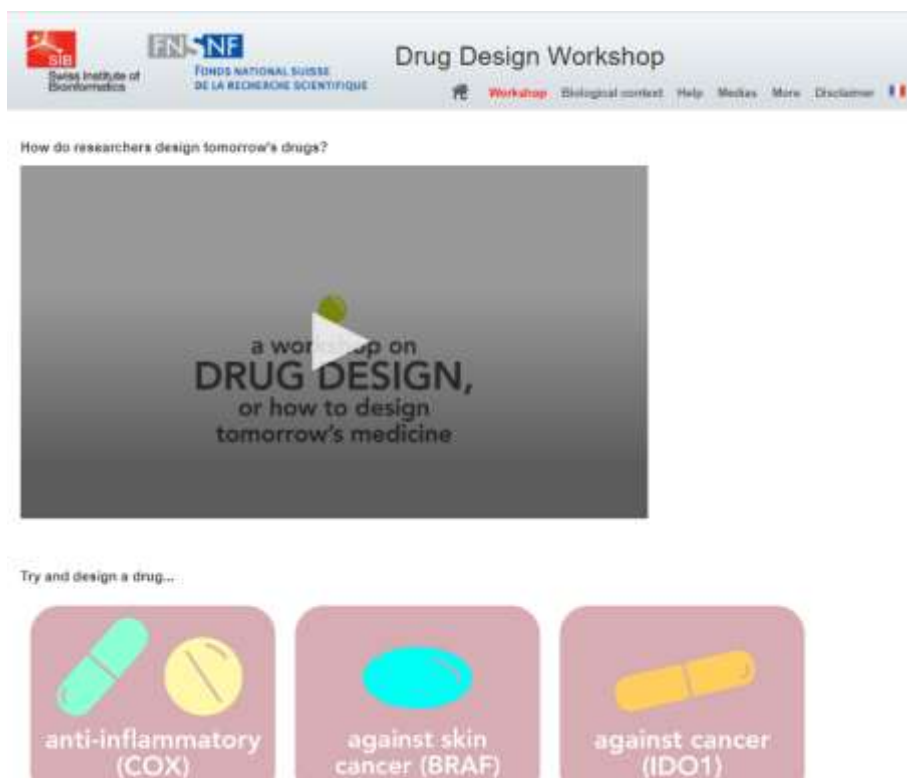
As metodologias utilizadas nessa plataforma são uma forma simplificada de apresentar aos alunos aquelas utilizadas na Indústria Farmacêutica no momento de arquitetar e avaliar compostos candidatos a se tornarem potenciais drogas (DAINA et al., 2017).

Ao acessá-la clicando no link disponibilizado anteriormente, o usuário se depara com um pequeno vídeo intitulado “*Como os pesquisadores projetam as drogas do amanhã?*”. Nele é explicado ao usuário por meio de animações, os processos de interação droga e proteína e também os passos para se obter uma nova droga no mercado (Fig. 77).

Logo depois de assistir o vídeo o usuário é encorajado a criar uma nova droga, sendo apresentadas três opções de tratamento: anti-inflamatório, contra câncer de pele e contra câncer.

Por se tratarem de drogas bastante conhecidas pelos brasileiros, os anti-inflamatórios são uma boa opção a ser estudada. Contudo fica a critério do professor quando for trabalhar a contextualização do conteúdo abordado em sala de aula com os alunos.

Figura 77 - Página inicial do Drug Design Workshop.



Para isso deve-se clicar na opção *anti-inflammatory (COX)* sendo redirecionado automaticamente para uma nova página (Fig. 78).

Figura 78 - Guia do design de anti-inflamatórios.

How do scientists design an anti-inflammatory drug without side effects on the stomach?

This bioinformatics tool can predict how a drug-candidate molecule binds to a protein involved in inflammation (COX2) and to another similar protein (COX1).

Biological context and description of drug molecules: [\[link\]](#)

Drag and drop a drug-candidate over either COX1 or COX2.

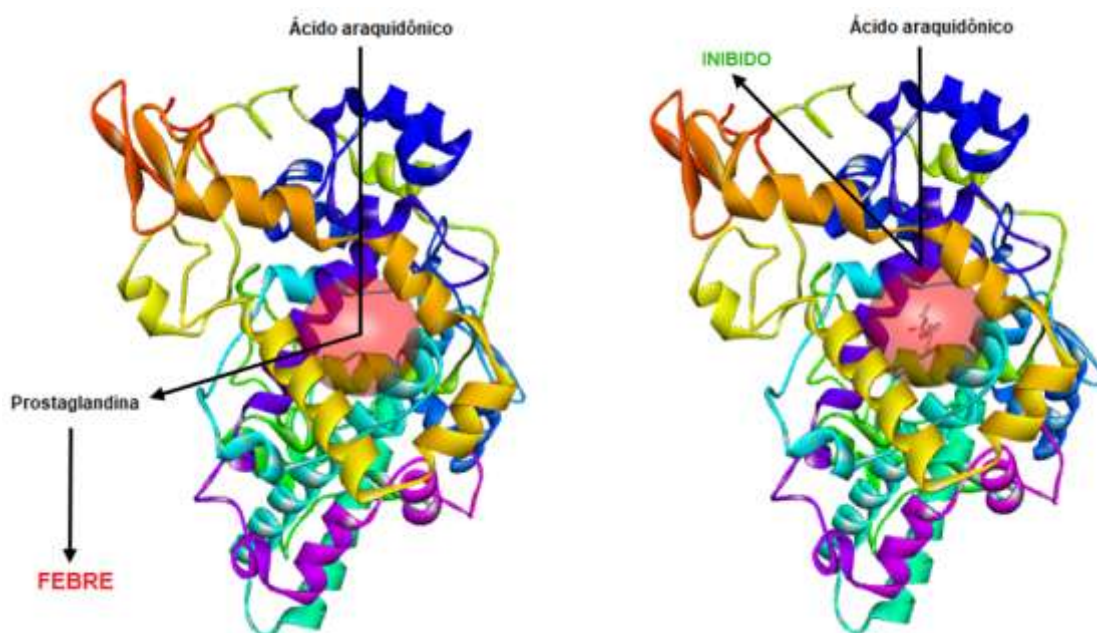
You can also design and test your own molecule: click on the « Design your own molecule » box.

Nessa página são apresentadas diversas drogas como Ibuprofeno, Diclofenaco, Nimesulida dentre outras, sendo também oferecida ao usuário a opção de desenhar sua própria molécula, bastando clicar em *Design your own molecule* (marcação azul).

A droga escolhida para a simulação foi o Ibuprofeno e a proteína será a Ciclooxigenase-2 (COX2). O Ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroideal (AINE) não seletivo que irá atuar ligando-se a bolsa catalítica da COX2, que é responsável pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, sendo essa segunda a principal responsável pela cascata inflamatória (TAVARES et al., 2016).

Com a finalidade de acabar com essa inflamação, deve-se evitar a ligação entre COX2 e o ácido araquidônico. Para isso, necessita-se de uma molécula pequena o suficiente e que tenha mais afinidade com a COX2 do que o ácido para se ligar ao sítio primeiro. Essa ligação fará com que o ácido araquidônico não se ligue a proteína e conseqüentemente inibirá a inflamação (Fig. 79).

Figura 79 - Ilustração da cascata inflamatória e do fármaco como inibidor.



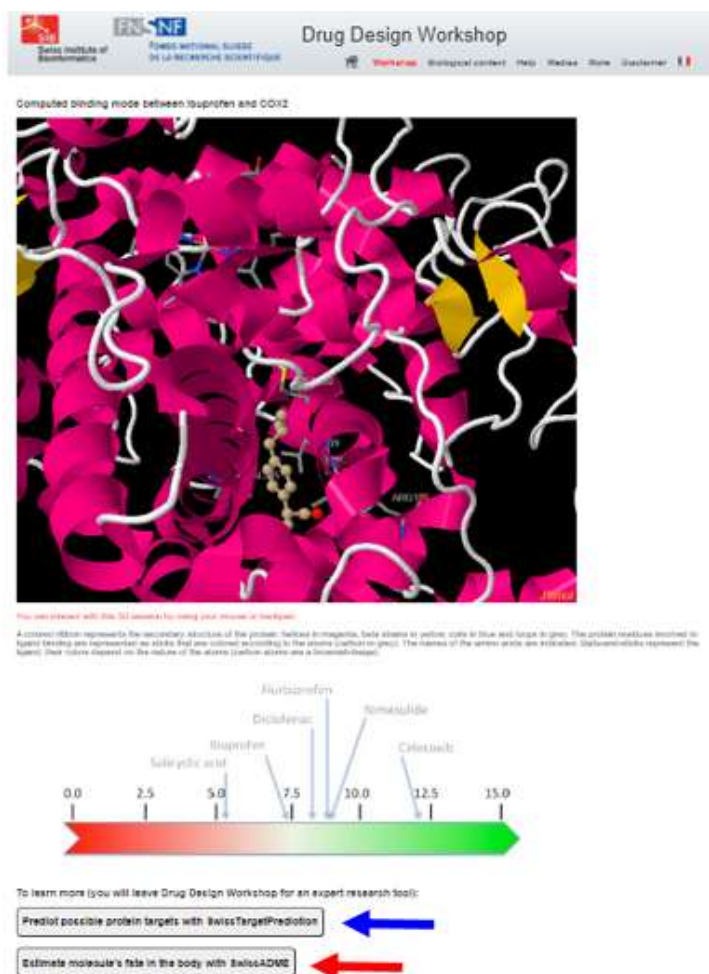
Dentro dessa explicação o professor deve enfatizar que o Ibuprofeno é uma droga cuja molécula é quiral, ou seja, possui um carbono assimétrico e que por isso ela e sua imagem refletida no espelho não serão sobreponíveis, classificar a molécula com a nomenclatura R/S e deixar claro que somente a configuração S possui o efeito analgésico enquanto a R é inativa (JÚNIOR, 2014).

Para iniciar o estudo da simulação do design de uma droga, no caso o Ibuprofeno, o usuário deve arrastá-lo para cima da COX2. Ao fazer isso será aberta uma nova guia apresentando o modo de ligação computado do complexo proteína-ligante e com o auxílio do mouse é possível rotacionar, reduzir e ampliar a apresentação em três dimensões (*Fig. 80*).

Abaixo da representação em três dimensões do complexo há uma barra que fornece o potencial da droga em se ligar à proteína com valores indo de 0 a 15, notando-se que o Ibuprofeno fica com 7,5 e perde para quatro outras drogas com melhores afinidades do que ele.

Novamente o professor pode aproveitar a oportunidade e explicar que a bolsa catalítica da ciclooxygenase 1 se diferencia da 2 em apenas um aminoácido, sendo a Isoleucina 523 da primeira substituída pela Valina 509 na segunda, fazendo toda a diferença nas ligações que ocorrem nesses sítios.

Figura 80 - Modo de ligação computado do complexo proteína-ligante.



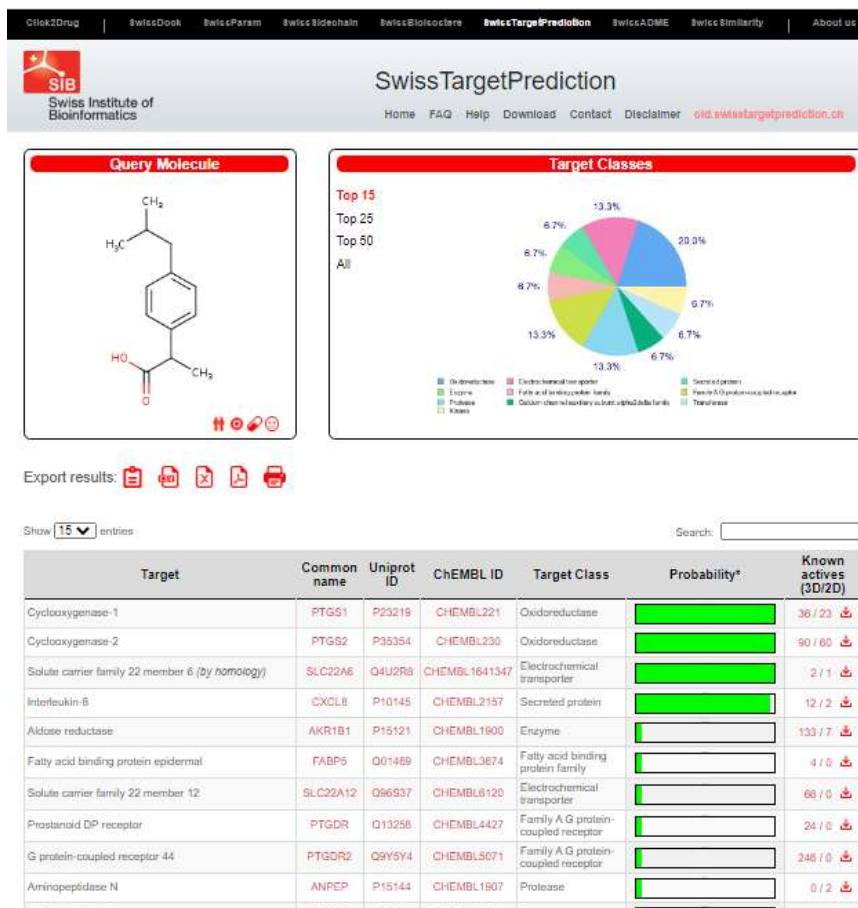
Por ser uma droga pequena e não seletiva, o Ibuprofeno pode se ligar à ambas as proteínas. Esse comportamento causa tanto um efeito terapêutico ao se ligar à COX2 e inibir a inflamação quanto um efeito colateral ao se ligar à COX1 e impedir sua função gastroprotetora. Justamente para corrigir essa característica que se formulou o Celecoxib, um AINE seletivo que só consegue ocupar a bolsa catalítica da COX2 e tratar a inflamação sem interferir no funcionamento da COX1 (TAVARES et al., 2016)

Posteriormente os alunos podem prever possíveis alvos do Ibuprofeno clicando em *Predict possible protein targets with SwissTargetPrediction* (seta azul na figura acima).

Clicando no campo será aberta uma nova guia (Fig. 81) na qual é apresentada a molécula de Ibuprofeno, um gráfico de pizza relacionando todas as classes de alvos

do Ibuprofeno e mais abaixo uma análise detalhada desse gráfico contendo a probabilidade de interação das proteínas com o ligante.

Figura 81 - Possíveis alvos do fármaco.



Logo, com a contextualização realizada utilizando a ferramenta computacional Drug Design Workshop é possível trabalhar conceitos de enantiomerismo, quiralidade e configuração absoluta que foram vistos em sala de aula. Essa metodologia possibilita fornecer aos alunos a oportunidade de aprenderem de forma significativa sem a mera decoração desconexa de conceitos que deixam a aula maçante e criam a ideia de que a química é uma matéria chata, difícil e sem aplicabilidade.

5. CONCLUSÕES

Em síntese foram encaixadas 70 estruturas de compostos pertencentes a diferentes classes no sítio ativo da glicoquinase de *Leishmania braziliensis* (LbGlcK) com o auxílio do AutoDock Vina.

Uma boa parte das estruturas demonstraram valores superiores aos dos inibidores de glicoquinase, ocupando posições superiores. Dentre os compostos, os cinco melhores classificados foram selecionados para estudos complementares de farmacocinética e farmacodinâmica, sendo que apenas três deles obedeceram a regra dos 5 de Lipinski.

Por essa regra estar intimamente relacionada à biodisponibilidade oral da droga, os compostos que não apresentaram os parâmetros necessários para satisfazê-la obtiveram valores de absorção abaixo da média.

Embora a regra de Lipinski seja uma importante ferramenta na descoberta de novas drogas, existem compostos que fogem totalmente dos parâmetros determinados por ela e continuam apresentando boa atividade biológica.

Portanto deve-se levar mais em consideração os valores do docking molecular pois serão eles quem determinarão a afinidade do composto com sítio ativo da proteína, sendo os estudos complementares importantes na determinação da atividade após o composto sofrer algum tipo de modificação estrutural como a adição de uma cadeia.

Esses achados contribuem para estudos mais avançados na busca de novos compostos que possam ser utilizados como quimioterápicos para o tratamento da leishmaniose considerando seus potenciais efeitos antioxidante, antiparasitário, anti-inflamatório, dentre outros já reportados na literatura.

6. REFERÊNCIAS

AKHOUNDI, Mohammad; KUHLS, Katrin; CANNET, Arnaud; VOTÝPKA, Jan; MARTY, Pierre; DELAUNAY, Pascal; SERENO, Denis. **A Historical Overview of the Classification, Evolution, and Dispersion of Leishmania Parasites and Sandflies.** PLOS Neglected Tropical Diseases, vol. 10, nº 3, p. e0004349, 3 mar. 2016. DOI 10.1371/journal.pntd.0004349. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0004349>.

ALVAR, Jorge; VÉLEZ, Iván D.; BERN, Caryn; HERRERO, Mercé; DESJEUX, Philippe; CANO, Jorge; JANNIN, Jean; BOER, Margriet den. **Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence.** PLoS ONE, vol. 7, nº 5, p. e35671, 31 maio 2012. DOI 10.1371/journal.pone.0035671. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0035671>.

ALVES, Fernando Luiz Conceição. **Preparo, caracterização e avaliação fotofísica de Chalconas.** Orientador: José Giovanni Leite de Brito. 2017. TCC (Graduação) – Curso de Licenciatura em Química, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Brasília (IFB). Brasília-DF, 2017.

ARAÚJO, C. A. C.; LEON, L. L. **Biological activities of Curcuma longa L.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, vol. 96, nº 5, p. 723–728, jul. 2001. DOI 10.1590/s0074-02762001000500026. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762001000500026>.

ASPECTOS GERAIS DA LEISHMANIOSE VISCERAL. Enciclopédia Biosfera, vol. 11, nº 22, 11 dez. 2015. DOI 10.18677 / enciclopedia_biosfera_2015_087. Disponível em: http://dx.doi.org/10.18677/Enciclopedia_Biosfera_2015_087.

BARREIRO, Eliezer J.; BOLZANI, Vanderlan da Silva. **Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos.** Química Nova, vol. 32, nº 3, pág. 679–688, 2009. DOI 10.1590 / s0100-40422009000300012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422009000300012>

BOARD, MARY; NEWSHOLME, ERIC ARTHUR. Pyers Pennant. **Use of glucokinase inhibitors for the manufacture of a medicament for treating tumours**. 09 fev. 1995.

BRAATHEN, P. C. **Aprendizagem mecânica e aprendizagem significativa no processo de ensino-aprendizagem de Química**. Revista Eixo, Brasília – DF, v.1, n. 1, p. 63-69. jan.-jun. 2012. Disponível em: <http://revistaeixo.ifb.edu.br/index.php/RevistaEixo/article/view/53>.

BRASIL. **Guia de Vigilância em Saúde**: volume único [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. **Leishmaniose Tegumentar Americana**: Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (2018). Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinannet/cnv/ltabr.def>.

BRASIL. **Leishmaniose visceral grave**: normas e condutas / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. **Manejo terapêutico de pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA)**: guia para profissionais da saúde. Santa Catarina: Secretaria do Estado de Saúde, 2018. Disponível em: <http://www.dive.sc.gov.br/conteudos/publicacoes/ManualLTAvisualiza%C3%A7%C3%A3o.pdf>.

BRASIL. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção *Leishmania*-HIV** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. **Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – 2. ed. atual – Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL. **Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – 1. ed., 5. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Biodiversidade Brasileira**. Brasília – DF. Disponível em: <https://www.mma.gov.br/biodiversidade/biodiversidade-brasileira>.

BRASIL. **Orientações curriculares para o ensino médio: Ciências da natureza, matemática e suas tecnologias**. Secretaria de Educação Básica. Brasília: Ministério da Educação, Secretaria de Educação Básica, 2006. v. 2 p. 135.

BUECHNER, Gregory S.; MILLINGTON, Matthew E.; PERRY, Kay; D'ANTONIO, Edward L. **The crystal structure of glucokinase from *Leishmania braziliensis***. *Molecular and Biochemical Parasitology*, vol. 227, p. 47–52, jan. 2019. DOI 10.1016/j.molbiopara.2018.12.002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molbiopara.2018.12.002>.

COELHO, F. A. S. **Fármacos e Quiralidade**. *Química Nova na Escola*, n. 3, p. 23-32, 2001.

COELHO, L.; PISONI, S. **Vygotsky**: sua teoria e a influência na educação. *Revista Modelos–FACOS/CNE C*, Osório, v. 2, n. 1, ago. 2012.

DAINA, Antoine; BLATTER, Marie-Claude; BAILLIE GERRITSEN, Vivienne; PALAGI, Patricia M.; MAREK, Diana; XENARIOS, Ioannis; SCHWEDE, Torsten; MICHIELIN, Olivier; ZOETE, Vincent. **Drug Design Workshop**: A Web-Based Educational Tool To Introduce Computer-Aided Drug Design to the General Public. *Journal of Chemical Education*, vol. 94, nº 3, p. 335–344, 27 fev. 2017. DOI 10.1021/acs.jchemed.6b00596. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jchemed.6b00596>.

D'ANTONIO, Edward L.; DEINEMA, Mason S.; KEARNS, Sean P.; FREY, Tyler A.; TANGHE, Scott; PERRY, Kay; ROY, Timothy A.; GRACZ, Hanna S.; RODRIGUEZ, Ana; D'ANTONIO, Jennifer. **Structure-based approach to the identification of a novel group of selective glucosamine analogue inhibitors of *Trypanosoma cruzi* glucokinase**. *Molecular and Biochemical Parasitology*, vol. 204, nº 2, p. 64–76, dez.

2015. DOI 10.1016/j.molbiopara.2015.12.004. Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.molbiopara.2015.12.004>.

DIAS, Luiz C.; DESSOY, Marco A.; GUIDO, Rafael V. C.; OLIVA, Glaucius; ANDRICOPULO, Adriano D. **Doenças tropicais negligenciadas: uma nova era de desafios e oportunidades.** Química Nova, vol. 36, nº 10, p. 1552–1556, 2013. DOI 10.1590/s0100-40422013001000011. Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422013001000011>.

DIMMOCK, J. R.; ELIAS, D. W.; BEAZELY, M. A.; KANDEPU, N. M. **Bioactivities of Chalcones.** Currente Medicinal Chemistry. v. 6, n. 12, p. 1125-1149, Dec. 1999.

ERTL, Peter; ROHDE, Bernhard; SELZER, Paul. **Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties.** Journal of Medicinal Chemistry, vol. 43, nº 20, p. 3714–3717, out. 2000. DOI 10.1021/jm000942e. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1021/jm000942e>.

ESCRIVANI, Douglas O; LOPES, Milene Valéria; POLETTO, Fernanda; FERRARINI, Stela Regina; SOUSA-BATISTA, Ariane J.; STEEL, Patrick G.; GUTERRES, Sílvia Stanisçuaski; POHLMANN, Adriana Raffin; ROSSI-BERGMANN, Bartira. **Encapsulation in lipid-core nanocapsules improves topical treatment with the potent antileishmanial compound CH8.** Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, vol. 24, p. 102121, fev. 2020. DOI 10.1016/j.nano.2019.102121. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nano.2019.102121>.

ESTEVAM, Elisângela Barbosa Borges; ALVES, Cássia Cristina Fernandes; ESPERANDIM, Viviane Rodrigues; CAZAL, Cristiane de Melo; SOUZA, Alex Fonseca; MIRANDA, Mayker Lazaro Dantas. **Chemical composition, anti-*Trypanosoma cruzi* and cytotoxic activities of the essential oil from green fruits of *Protium ovatum* (BURSERACEAE).** Revista Brasileira de Fruticultura, vol. 40, nº 1, 8 mar. 2018. DOI 10.1590/0100-29452018794. Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.1590/0100-29452018794>.

FERREIRA, Rafaela; CARVALHO JR., Almir; RIGER, Cristiano; CASTRO, Rosane; SILVA, Tania; CARVALHO, Mário. **Constituintes químicos e atividade antioxidante**

in vivo de flavonoides isolados de Clusia lanceolata (Clusiaceae). Química Nova, 20 jul. 2016. DOI 10.21577/0100-4042.20160131. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20160131>.

FLAMBÓ, Diana Filipa Afonso Lopes Peres. **Atividades Biológicas dos Flavonoides:** Atividade Antimicrobiana. Tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa. Porto, 2013.

FONSECA, M. R. M. DA. **Química:** ensino médio, v. 3, 2. ed. São Paulo: Ática, 2016.

FONSECA, P. S. **Síntese e Caracterização de Chalconas e Dichalconas contendo unidades 1,2,3-triazólicas.** Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química-IQ, Universidade de Brasília. Brasília, 2012.

GILBERT, J. K. (ed) **Visualization in Science Education**, Dordrecht: Springer, 2005.

GONTIJO, Célia Maria Ferreira; MELO, Maria Norma. **Leishmaniose visceral no Brasil:** quadro atual, desafios e perspectivas. Revista Brasileira de Epidemiologia, vol. 7, nº 3, p. 338–349, set. 2004. DOI 10.1590/s1415-790x2004000300011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2004000300011>.

GUIDO, Rafael V. C.; ANDRICOPULO, Adriano D.; OLIVA, Glaucius. **Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal:** aplicações em doenças infecciosas. Estudos Avançados, vol. 24, nº 70, p. 81–98, 2010. DOI 10.1590/s0103-40142010000300006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-40142010000300006>.

GUILHERMINO, J.; SIANI, A.; QUENTAL, C.; BOMTEMPO, J. **Desafios e complexidade para inovação a partir da biodiversidade brasileira.** Revista Pesquisa Inovação Farmacêutica. v.4, n.1, 2012, p.18-30. ISSN: 2176-9532.

GUPTA, Shweta; SHIVAHARE, Rahul; KORTHIKUNTA, Venkateswarlu; SINGH, Rohit; GUPTA, Suman; TADIGOPPULA, Narender. **Synthesis and biological evaluation of chalcones as potential antileishmanial agents.** European Journal of Medicinal Chemistry, vol. 81, p. 359–366, jun. 2014. DOI 10.1016/j.ejmech.2014.05.034. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.05.034>.

HELGREN, Travis R.; HAGEN, Timothy J. **Demonstration of AutoDock as an Educational Tool for Drug Discovery.** Journal of Chemical Education, vol. 94, nº 3, p. 345–349, 13 fev. 2017. DOI 10.1021/acs.jchemed.6b00555. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jchemed.6b00555>.

HERENCIA, Felipe; FERRÁNDIZ, M.Luisa; UBEDA, Amalia; DOMÍNGUEZ, JoséN.; CHARRIS, Jaime E.; LOBO, Gricela M.; ALCARAZ, M.José. **Synthesis and anti-inflammatory activity of chalcone derivatives.** Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 8, nº 10, p. 1169–1174, maio 1998. DOI 10.1016/s0960-894x(98)00179-6. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s0960-894x\(98\)00179-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0960-894x(98)00179-6).

INSTITUTO PET BRASIL. **Censo Pet:** 139,3 milhões de animais de estimação no Brasil (2019). Disponível em: <http://institutopetbrasil.com/imprensa/censo-pet-1393-milhoes-de-animais-de-estimacao-no-brasil/>.

JÚNIOR, J. N. S. **Estereoquímica.** Curso de Química Orgânica I. Universidade Federal do Ceará, 2014. (Apostila).

KAWAI, Shigeyuki; MUKAI, Takako; MORI, Shigetaru; MIKAMI, Bunzo; MURATA, Kousaku. **Hypothesis:** Structures, evolution, and ancestor of Glucose kinases in the hexokinase family. Journal of Bioscience and Bioengineering, vol. 99, nº 4, p. 320–330, abr. 2005. DOI 10.1263/jbb.99.320. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1263/jbb.99.320>.

LAMEIRA, O. A.; PINTO, J. E. B. P. **Em Plantas Medicinais: do cultivo, manipulação e uso à recomendação popular.** Editora EMBRAPA: Belém, 2008. p. 19-26.

LEONARDI, E. **FARMACOCINÉTICA CLÍNICA E FARMACODINÂMICA.** Varejo Farmacêutico. 10 dez. 2018. Disponível em: <https://www.ictq.com.br/varejo-farmaceutico/838-farmacocinetica-clinica-e-farmacodinamica>.

LIMA, Joaquim Figueiredo. **As Plantas na História da Dor.** Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia, vol. v. 22, p. n. 4 (2013), 10 jan. 2014. DOI 10.25751/RSPA.3381. Disponível em: <http://revistas.rcaap.pt/anestesiologia/article/view/3381>.

LIMA, Lúcia M. **Química Medicinal Moderna: desafios e contribuição brasileira.** Química Nova, vol. 30, nº 6, p. 1456–1468, dez. 2007. DOI 10.1590/s0100-40422007000600015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422007000600015>.

LIPOLDOVÁ, Marie; DEMANT, Peter. **Genetic susceptibility to infectious disease: lessons from mouse models of leishmaniasis.** Nature Reviews Genetics, vol. 7, nº 4, p. 294–305, abr. 2006. DOI 10.1038/nrg1832. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrg1832>.

Marcus D Hanwell, Donald E Curtis, David C Lonie, Tim Vandermeersch, Eva Zurek and Geoffrey R Hutchison; “**Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform**” *Journal of Cheminformatics* 2012, 4:17.

MATADAMAS-MARTÍNEZ, Félix; HERNÁNDEZ-CAMPOS, Alicia; TÉLLEZ-VALENCIA, Alfredo; VÁZQUEZ-RAYGOZA, Alejandra; COMPARÁN-ALARCÓN, Sandra; YÉPEZ-MULIA, Lilián; CASTILLO, Rafael. **Leishmania mexicana Trypanothione Reductase Inhibitors: Computational and Biological Studies.** Molecules, vol. 24, nº 18, p. 3216, 4 set. 2019. DOI 10.3390/molecules24183216. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24183216>.

MERCALDI, Gustavo F.; D'ANTONIO, Edward L.; AGUESSI, Annelie; RODRIGUEZ, Ana; CORDEIRO, Artur T. **Discovery of antichagasic inhibitors by high-throughput screening with Trypanosoma cruzi glucokinase.** Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 29, nº 15, p. 1948–1953, ago. 2019. DOI 10.1016/j.bmcl.2019.05.037. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.05.037>

MICHALICK, M. S. M. **Gênero Leishmania.** In: NEVES, D. P. Parasitologia Humana. 11 ed. São Paulo: Atheneu, 2004. Cap.7, p 41 – 46.

MODZELEWSKA, Aneta; PETTIT, Catherine; ACHANTA, Geetha; DAVIDSON, Nancy E.; HUANG, Peng; KHAN, Saeed R. **Anticancer activities of novel chalcone and bis-chalcone derivatives.** Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 14, nº 10, p. 3491–3495, maio 2006. DOI 10.1016/j.bmc.2006.01.003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2006.01.003>.

MORRIS, G. M.; HUEY, R.; LINDSTROM, W.; SANNER, M. F.; BELEW, R. K.; GOODSELL, D. S.; OLSON, A. J. **AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility.** J. Comput. Chem. 2009, 30 (16), 2785–2791.

MUTLU, Ozal. **In silico molecular modeling and docking studies on the leishmanial trypanothione synthase.** Brazilian Archives of Biology and Technology, vol. 57, nº 2, p. 244–252, abr. 2014. DOI 10.1590/s1516-89132014000200013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-89132014000200013>.

NASCIMENTO, Juciene Moura de; AMARAL, Edenia Maria Ribeiro do. **O papel das interações sociais e de atividades propostas para o ensino-aprendizagem de conceitos químicos.** Ciência & Educação (Bauru), vol. 18, nº 3, p. 575–592, 2012. DOI 10.1590/s1516-73132012000300006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-73132012000300006>.

OGUNGBE, Ifedayo; SETZER, William. **The Potential of Secondary Metabolites from Plants as Drugs or Leads against Protozoan Neglected Diseases - Part III: In-Silico Molecular Docking Investigations.** Molecules, vol. 21, nº 10, p. 1389, 19 out. 2016. DOI 10.3390/molecules21101389. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules21101389>.

OGUNGBE, Ifedayo Victor; ERWIN, William R.; SETZER, William N. **Antileishmanial phytochemical phenolics: Molecular docking to potential protein targets.** Journal of Molecular Graphics and Modelling, vol. 48, p. 105–117, mar. 2014. DOI 10.1016/j.jmgm.2013.12.010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmgm.2013.12.010>.

OPAS - Organização Pan-Americana Da Saúde. **Leishmaniose cutânea e mucosa** - 2018. Disponível em: http://www.panaftosa.org/leish/inf2018_pt/INFO_BRA_2018_PORT.pdf.

OPAS - Organização Pan-Americana Da Saúde. **Leishmanioses: Informe Epidemiológico das Américas – 2018.** Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34857/LeishReport6_por.pdf?sequence=5.

Organização Mundial da Saúde (OMS). **Leishmanioses**: Informe Epidemiológico das Américas - 2019. Disponível em: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50505/2019-cde-leish-informe-epi-das-americas.pdf?ua=1>.

PELISSARI, Daniele Maria; CECHINEL, Michella Paula; SOUSA-GOMES, Marcia Leite de; LIMA JÚNIOR, Francisco Edilson Ferreira de. **Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil**. Epidemiologia e Serviços de Saúde, vol. 20, nº 1, p. 107–110, mar. 2011. DOI 10.5123/s1679-49742011000100012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742011000100012>.

PICCIRILLO, Erika; AMARAL, Antonia. **BUSCA VIRTUAL DE COMPOSTOS BIOATIVOS: CONCEITOS E APLICAÇÕES**. Química Nova, 2018. DOI 10.21577/0100-4042.20170210. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170210>.

PIMENTEL, V.; VIEIRA, V.; MITIDIÉRI, T.; FRANÇA, F.; PIERONI, J. **Biodiversidade brasileira como fonte da inovação farmacêutica**: uma nova esperança? Revista do BNDES, v.43, p. 41-89 2015.

PINTO, Angelo C.; SILVA, Dulce Helena Siqueira; BOLZANI, Vanderlan da Silva; LOPES, Norberto Peoporine; EPIFANIO, Rosângela de Almeida. **Produtos naturais**: atualidade, desafios e perspectivas. Química Nova, vol. 25, p. 45–61, maio 2002. DOI 10.1590/s0100-40422002000800009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422002000800009>.

RAMOS, R. R. **Polimorfismo e conformerismo em dois derivados de chalconas**. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás. Goiânia, 2016.

RAUPP, D.; SERRANO, A. e MOREIRA, M.A. **Desenvolvendo habilidades visuoespaciais**: uso de software de construção de modelos moleculares no ensino de isomeria geométrica em química. Experiências em Ensino de Ciências, v. 4, n. 1, p. 65- 78, 2009.

RAUPP, D., SERRANO NETO, A. A., MARTINS, T. L. C., SOUZA, B. C. (2010). **Uso de um software de construção de modelos moleculares no ensino de isomeria geométrica**: um estudo de caso baseado na teoria de mediação cognitiva. REEC: Revista Electrónica de Enseñanza de lasCiencias, 9, 18–34.

REIS, A. B.; **Leishmaniose Tegumentar Americana**. In: NEVES, D. P. Parasitologia Humana. 11 ed. São Paulo: Atheneu, 2004. Cap.8, p 47 – 64.

ROCHA, J. S.; VASCONCELOS, T. C. **Dificuldades de aprendizagem no ensino de química**: algumas reflexões. XVIII Encontro Nacional de Ensino de Química (XVIII ENEQ) Florianópolis, SC, Brasil – 25 a 28 de julho de 2016. <http://www.eneq2016.ufsc.br/anais/resumos/R0145-2.pdf>

RODRIGUEZ-CONTRERAS, Dayana; FENG, Xiuhong; KEENEY, Kristie M.; BOUWER, H.G. Archie; LANDFEAR, Scott M. **Phenotypic characterization of a Glucose transporter null mutant in Leishmania mexicana**. Molecular and Biochemical Parasitology, vol. 153, nº 1, p. 9–18, maio 2007. DOI 10.1016/j.molbiopara.2007.01.010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molbiopara.2007.01.010>.

RODRIGUES, Ricardo P.; ANDRADE, Saulo F.; MANTOANI, Susimair P.; EIFLER-LIMA, Vera L.; SILVA, Vinicius B.; KAWANO, Daniel F. **Using Free Computational Resources To Illustrate the Drug Design Process in an Undergraduate Medicinal Chemistry Course**. Journal of Chemical Education, vol. 92, nº 5, p. 827–835, 24 fev. 2015. DOI 10.1021/ed500195d. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1021/ed500195d>.

SALUM, Livia de Barros. **Estudos in silico do planejamento de candidatos a novos fármacos na terapia do câncer de mama e de reposição hormonal**. São Carlos: Instituto de Física de São Carlos da Universidade de São Paulo, 2007.

SANTOS-GARCIA, Letícia; SILVA, Daniela; ASSIS, Letícia; DE ASSIS, Tamiris; GAJO, Giovanna; FERNANDES, Ítalo; RAMALHO, Teodorico; DA CUNHA, Elaine. **Design of Novel N-Myristoyltransferase Inhibitors of Leishmania donovani Using Four-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis**. Journal of the Brazilian Chemical Society, 2018. DOI 10.21577/0103-5053.20180007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20180007>.

SANTOS, Victória; GONSALVES, Arlan; ARAÚJO, Cleônia. **ABORDAGEM DIDÁTICA PARA O DESENVOLVIMENTO DE MOLÉCULAS BIOATIVAS: REGRA DOS CINCO DE LIPINSKI E PREPARAÇÃO DE HETEROCICLO 1,3,4-OXADIAZOL EM FORNO DE MICRO-ONDAS DOMÉSTICO.** Química Nova, 2017. DOI 10.21577/0100-4042.20170135. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170135>.

SHENVI, Suvarna; KUMAR, Krishna; HATTI, Kaushik S.; RIJESH, K.; DIWAKAR, Latha; REDDY, G. Chandrasekara. **Synthesis, anticancer and antioxidant activities of 2,4,5-trimethoxy chalcones and analogues from asaronaldehyde:** Structure–activity relationship. European Journal of Medicinal Chemistry, vol. 62, p. 435–442, abr. 2013. DOI 10.1016/j.ejmech.2013.01.018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.01.018>.

SILVA, A.; CAPISTRANO, M.; BARROSO, R.; VICTOR, F.; MACÊDO, Ana Angélica; MACEDO, Laécio. **Reflexões sobre as Dificuldades de Aprendizagem no Ensino de Química.** (2013). DOI 10.13140/RG.2.2.33250.73922. Disponível em: <http://rgdoi.net/10.13140/RG.2.2.33250.73922>.

SILVA, C. N. N. da; RIZZO, G. L. **Ética, educação e contemporaneidade:** subsídios para a formação de professores. Curitiba: Prismas, 2013.

SILVA, L.E.; MENDONÇA, R.W.; LEITE, J.R.; MEOTTI, P.R.; COELHO, E.G.; SOUZA, M.G. **Chemsketch:** uma breve análise do seu impacto no desenvolvimento das habilidades visuoespaciais de alunos do Instituto Federal do Amazonas – IFAM. (2019).

SINGH, Parvesh; ANAND, Amit; KUMAR, Vipin. **Recent developments in biological activities of chalcones:** A mini review. European Journal of Medicinal Chemistry, vol. 85, p. 758–777, out. 2014. DOI 10.1016/j.ejmech.2014.08.033. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.033>.

STEVENS, E. **Medicinal Chemistry:** The modern Drug Discovery Process. Pearson Education, Inc., Boston. 2014.

STEVERDING, Dietmar. **The history of leishmaniasis**. Parasites & Vectors, vol. 10, nº 1, 15 fev. 2017. DOI 10.1186/s13071-017-2028-5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-017-2028-5>.

TASKER R.; DALTON R. **Research into practice**: visualization of the molecular world using animations, Ionina, Chemistry Education Research and Practice, v. 7, 141-159, 2006.

TAVARES, Maurício T.; PRIMI, Marina C.; SILVA, Nuno A. T. F.; CARVALHO, Camila F.; CUNHA, Micael R.; PARISE-FILHO, Roberto. **Using an in Silico Approach To Teach 3D Pharmacodynamics of the Drug–Target Interaction Process Focusing on Selective COX2 Inhibition by Celecoxib**. Journal of Chemical Education, vol. 94, nº 3, p. 380–387, 5 dez. 2016. DOI 10.1021/acs.jchemed.6b00288. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jchemed.6b00288>.

TEIXEIRA, C.; GOMES, R.; et al. **Influência da Saliva de Flebotomíneos na Leishmaniose Experimental e Humana**. Gazeta Médica da Bahia, Bahia, v. 75, n. 1, p. 18 – 23, jan. / jun. 2005.

TRINDADE, Emmely; DUTRA, Thalisson; BRANDÃO, Maria; DINIZ NETO, Hermes; LIMA, Edeltrudes; LIRA, Bruno; DE ATHAYDE-FILHO, Petrônio; BARBOSA-FILHO, José. **Synthesis, in silico Study and Antimicrobial Activity of New Piperine Derivatives Containing Substituted δ -Esters**. Journal of the Brazilian Chemical Society, 2020. DOI 10.21577/0103-5053.20200140. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20200140>.

TROTT, O.; OLSON, A. J. **AutoDock Vina**: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, eficiente optimization, and multithreading. J. Comput. Chem. 2010, 31 (2), 455–461. DOI 10.1002/jcc.21334.

VIEIRA, R. de C. P. A. **Transdisciplinaridade e Interdisciplinaridade na formação do farmacêutico**: construção e desafios. Belo Horizonte: UFJF, 2011. (Apostila).

VITERI ESPINOZA, Rafael; PEÑARRETA TIVILLIN, Juan Pablo; QUIJANO, María; BARRAGÁN, Ana; CHOEZ, Iván; MANZANO, Patricia. **Antioxidant activity and GC-MS profile of Conyza bonariensis L. leaves extract and fractions**. Revista Facultad

Nacional de Agronomía Medellín, vol. 73, nº 3, p. 9305–9313, 1 set. 2020. DOI 10.15446/rfnam.v73n3.81452. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15446/rfnam.v73n3.81452>.

VITOR, R. W.de A. **Protozoa**. In: NEVES, D. P. Parasitologia Humana. 11 ed. São Paulo: Atheneu, 2004. Cap. 5, p 33 – 35.

WILLIAMS, P.; DIAS, E. S. **Psychodidae**. In: NEVES, D. P. Parasitologia Humana. 11 ed. São Paulo: Atheneu, 2004. Cap.42, p 345 – 353.

World Health Organization (WHO). **Control of the leishmaniasis**: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. Geneva, 2010. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44412/WHO_TRS_949_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

World Health Organization (WHO). **Leishmaniasis**. World Health Org Fact Sheet. 2020; 375. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>.

ZANON, L. B.; MALDANER, O. A.; GAUCHE, R.; SANTOS, W. L. P. dos. **Química**. p. 207 - 257. In: BRASIL. Ministério da Educação – MEC, Secretaria de Educação Básica – SEB. Orientações Curriculares do Ensino Médio. Brasília: MEC/SEB, 2004. Disponível em: <http://portal.mec.gov.br/seb/arquivos/pdf/09Quimica.pdf>.

ZENI, Ana Lúcia Bertarello; PARISOTTO, Amanda Varnier; MATTOS, Gerson; HELENA, Ernani Tiaraju de Santa. **Utilização de plantas medicinais como remédio caseiro na Atenção Primária em Blumenau, Santa Catarina, Brasil**. Ciência & Saúde Coletiva, vol. 22, nº 8, p. 2703–2712, ago. 2017. DOI 10.1590/1413-81232017228.18892015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232017228.18892015>.

ZUCCO, César. **Química para um mundo melhor**. Quím. Nova, São Paulo, v. 34, n. 5, p. 733, 2011. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000500001>