

# Atividades de Ensino e de Pesquisa em Química

**Juliano Carlo Rufino de Freitas**  
**Ladjane Pereira da Silva Rufino de Freitas**  
**(Organizadores)**



**Atena**  
Editora  
Ano 2019

# Atividades de Ensino e de Pesquisa em Química

**Juliano Carlo Rufino de Freitas**  
**Ladjane Pereira da Silva Rufino de Freitas**  
**(Organizadores)**



**Atena**  
Editora  
Ano 2019

2019 by Atena Editora  
Copyright © Atena Editora  
Copyright do Texto © 2019 Os Autores  
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora  
Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira  
Diagramação: Lorena Prestes  
Edição de Arte: Lorena Prestes  
Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins  
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso  
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Faria – Universidade Estácio de Sá  
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima  
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso  
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará  
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobom – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia  
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia  
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

### Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

### Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto  
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí  
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)</b> <b>(eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)</b>	
A872	Atividades de ensino e de pesquisa em química [recurso eletrônico] / Organizadores Juliano Carlo Rufino de Freitas, Ladjane Pereira da Silva Rufino de Freitas. – Ponta Grossa, PR: Atena Editora, 2019.  Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader. Modo de acesso: World Wide Web. Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-773-4 DOI 10.22533/at.ed.734191111  1. Química – Pesquisa – Brasil. I. Freitas, Juliano Carlo Rufino de. II. Freitas, Ladjane Pereira da Silva Rufino de.  CDD 540
<b>Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422</b>	

Atena Editora  
Ponta Grossa – Paraná - Brasil  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
contato@atenaeditora.com.br

## APRESENTAÇÃO

A área de Ensino e de Pesquisa em Química, nessas últimas décadas, tem possibilitado grandes avanços no que tange as investigações sobre a educação química, devido as contribuições de estudos com bases teóricas e práticas referentes aos aspectos fenomenológicos e metodológicos da aprendizagem, que tem se utilizado da investigação na sala de aula possibilitando os avanços nas concepções sobre aprendizagem e ensino de química.

Atualmente, a área de Ensino e de Pesquisa em Química conta com inúmeras ferramentas e materiais didáticos que tem corroborado para uma educação química de qualidade, isso, devido ao desenvolvimento dessas pesquisas que tem contribuído expressivamente na capacitação desse profissional docente e na confecção e desenvolvimento de recursos didáticos e paradidáticos relativos à sua prática.

O *e-Book* “**Atividades de Ensino e de Pesquisa em Química**” é composto por uma criteriosa coletânea de trabalhos científicos organizados em 26 capítulos distintos, elaborados por pesquisadores de diversas instituições que apresentam temas diversificados e relevantes. Este *e-Book* foi cuidadosamente editado para atender os interesses de acadêmicos e estudantes tanto do ensino médio e graduação, como da pós-graduação, que procuram atualizar e aperfeiçoar sua visão na área. Nele, encontrarão experiências e relatos de pesquisas teóricas e práticas sobre situações exitosas que envolve o aprender e o ensinar química.

Esperamos que as experiências relatadas, neste *e-Book*, pelos diversos professores e acadêmicos, contribuam para o enriquecimento e desenvolvimento de novas práticas pedagógicas no ensino de química, uma vez que nesses relatos são fornecidos subsídios e reflexões que levam em consideração os objetivos da educação química, as relações interativas em sala de aula e a avaliação da aprendizagem.

Juliano Carlo Rufino de Freitas  
Ladjane Pereira da Silva Rufino de Freitas

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO 1</b> .....	<b>1</b>
CONSTRUÇÃO DE MODELOS MOLECULARES COM MATERIAIS ALTERNATIVOS PARA O ENSINO DE QUÍMICA	
Gabriela Martins Piva Gustavo Bizarria Gibin	
<b>DOI 10.22533/at.ed.7341911111</b>	
<b>CAPÍTULO 2</b> .....	<b>15</b>
PRODUÇÃO DE KITS COM MATERIAIS ALTERNATIVOS PARA A EXPERIMENTAÇÃO EM QUÍMICA COM OS ALUNOS DA EJA	
Cristiele de Freitas Pereira Valeria Bitencourt Pinto Luely Oliveira Guerra	
<b>DOI 10.22533/at.ed.7341911112</b>	
<b>CAPÍTULO 3</b> .....	<b>29</b>
QUÍMICA, TEATRO E MÚSICA: UMA PROPOSTA PARA O ENSINO NÃO-FORMAL	
Fernanda Marur Mazzé Bianca Beatriz Bezerra Victor Lorena Gabriele Bezerra dos Santos Fabrícia Dantas Carolina Rayanne Barbosa de Araújo Grazielle Tavares Malcher	
<b>DOI 10.22533/at.ed.7341911113</b>	
<b>CAPÍTULO 4</b> .....	<b>36</b>
ATIVIDADES EXPERIMENTAIS SEQUENCIAIS PARA O ENSINO DE QUÍMICA ORGÂNICA: EXTRAÇÃO DE ÓLEOS ESSENCIAIS E POLARIMETRIA	
Grazielle Tavares Malcher Nayara de Araújo Pinheiro Clarice Nascimento Melo Gerion Silvestre de Azevedo Patrícia Flávia da Silva Dias Moreira Fernanda Marur Mazzé Renata Mendonça Araújo	
<b>DOI 10.22533/at.ed.7341911114</b>	
<b>CAPÍTULO 5</b> .....	<b>48</b>
APRENDIZAGEM BASEADA EM PROBLEMA: APLICAÇÃO E AVALIAÇÃO DESTA METODOLOGIA PARA O ENSINO DE ESTEQUIOMETRIA	
Bianca Mendes Carletto Ana Nery Furlan Mendes Gilmene Bianco	
<b>DOI 10.22533/at.ed.7341911115</b>	

**CAPÍTULO 6 ..... 62**

A UTILIZAÇÃO DA MODELAGEM NO ENSINO DA TEORIA CINÉTICA DOS GASES: AVALIAÇÃO DE UMA APLICAÇÃO DE CONCEITOS A SITUAÇÕES COTIDIANAS

Rebeca Castro Bighetti  
Sílvia Regina Quijadas Aro Zuliani  
Alexandre de Oliveira Legendre

**DOI 10.22533/at.ed.7341911116**

**CAPÍTULO 7 ..... 76**

ALUNOS DO ENSINO MÉDIO E O ENSINO DE QUÍMICA NA FEIRA LIVRE

Luis Carlos de Abreu Gomes  
Jorge Cardoso Messeder  
Maria Cristina do Amaral Moreira

**DOI 10.22533/at.ed.7341911117**

**CAPÍTULO 8 ..... 87**

CONSUMO, CONSTITUIÇÃO E ADULTERAÇÕES DO LEITE: UMA PROPOSTA DE CONTEXTUALIZAÇÃO NO ENSINO DE QUÍMICA

Nathan Roberto Lohn Pereira  
Flavia Maia Moreira

**DOI 10.22533/at.ed.7341911118**

**CAPÍTULO 9 ..... 102**

ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL: ALTERNATIVAS PEDAGÓGICAS PARA UMA PRÁTICA INTERDISCIPLINAR

Ronualdo Marques  
Claudia Regina Xavier

**DOI 10.22533/at.ed.7341911119**

**CAPÍTULO 10 ..... 124**

ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL NUM ENFOQUE INTERDISCIPLINAR

Ronualdo Marques  
Claudia Regina Xavier

**DOI 10.22533/at.ed.73419111110**

**CAPÍTULO 11 ..... 135**

AROMAS: UMA ABORDAGEM SENSORIAL PARA O ESTUDO DAS PROPRIEDADES FÍSICAS DOS ÉSTERES

Larissa Santos Silva  
Alvaro Vieira Dos Santos  
Larissa Santos Silva  
Lorena Maria Gomes Lisbôa Brandão  
Vitor Lima Prata  
Daniela Kubota  
Tatiana Kubota  
Márcia Valéria Gaspar de Araújo

**DOI 10.22533/at.ed.73419111111**

**CAPÍTULO 12 ..... 147**

CONSTRUINDO UMA TABELA PERIÓDICA SOB A PERSPECTIVA DA EDUCAÇÃO INCLUSIVA

Alexandra Souza de Carvalho  
Geórgia Silva Xavier

Clecineia Lima Santos  
Geisa Leslie Chagas de Souza  
Aline da Cruz Porto Silva

DOI 10.22533/at.ed.73419111112

**CAPÍTULO 13 ..... 154**

A CONSTRUÇÃO DE CONCEITOS BÁSICOS DE QUÍMICA ATRAVÉS DO USO DE IMAGENS NO ENSINO PARA ALUNOS COM SÍNDROME DE DOWN

Thiago Perini  
Débora Lázara Rosa

DOI 10.22533/at.ed.73419111113

**CAPÍTULO 14 ..... 158**

A OPINIÃO DE SURDOS E OUVINTES SOBRE O SEU PROCESSO DE APRENDIZAGEM EM AULAS DE QUÍMICA: UMA ANÁLISE PROVENIENTE DE QUESTIONÁRIOS

Ivoni Freitas-Reis  
Jomara Mendes Fernandes

DOI 10.22533/at.ed.73419111114

**CAPÍTULO 15 ..... 173**

A PERCEPÇÃO DE PROFESSORES EXPERIENTES E EM FORMAÇÃO SOBRE O USO DE UM MATERIAL DIDÁTICO ORGANIZADO A PARTIR DE TEMAS DO CONTEXTO

Daniela Martins Buccini  
Ana Luiza de Quadros  
Aline de Souza Janerine

DOI 10.22533/at.ed.73419111115

**CAPÍTULO 16 ..... 186**

MODELOS DIDÁTICOS DE LICENCIANDOS EM QUÍMICA E EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – RECOMENDAÇÕES PARA O PROCESSO FORMATIVO

Terezinha Iolanda Ayres-Pereira  
Maria Eunice Ribeiro Marcondes  
Marco Antônio Montanha  
Ronan Gonçalves Bezerra

DOI 10.22533/at.ed.73419111116

**CAPÍTULO 17 ..... 199**

EVOLUÇÃO DO CONCEITO DE ENERGIA A PARTIR DO PRINCÍPIO DA CONSERVAÇÃO: ALGUMAS CONSIDERAÇÕES

José Vieira do Nascimento Júnior

DOI 10.22533/at.ed.73419111117

**CAPÍTULO 18 ..... 209**

NANOCIÊNCIA, NANOTECNOLOGIA E NANOBIOLOGIA: UMA EXPERIÊNCIA DE DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA EM RIO BRANCO – ACRE

Najara Vidal Pantoja  
Anselmo Fortunato Ruiz Rodriguez

DOI 10.22533/at.ed.73419111118

**CAPÍTULO 19 ..... 222**

DEBATE NA TERMOQUÍMICA

Líria Amanda da Costa Silva  
Fabiana Gomes

Alécia Maria Gonçalves

DOI 10.22533/at.ed.73419111119

**CAPÍTULO 20 ..... 235**

ANÁLISE EXPERIMENTAL DE *Humirianthera ampla*: TESTANDO POSITIVIDADE PARA ALCALOIDES

Antonia Eliane Costa Sena  
Ketlen Luiza Costa da Silva  
Dagmar mercado Soares  
Ricardo de Araújo Marques

DOI 10.22533/at.ed.73419111120

**CAPÍTULO 21 ..... 241**

TRITERPENÓIDES, ESTEROIDES E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DAS CASCAS DO CAULE DE *Luehea divaricata*

Lildes Ferreira Santos  
Lucivania Rodrigues dos Santos  
Adonias Almeida Carvalho  
Renato Pinto de Sousa  
Mateus Lima Neris  
Gerardo Magela Vieira Júnior  
Samya Danielle Lima de Freitas  
Mariana Helena Chaves

DOI 10.22533/at.ed.73419111121

**CAPÍTULO 22 ..... 252**

TOCOFERÓIS E ISOPRENOIDES DO EXTRATO HEXÂNICO DAS FOLHAS DE *Bauhinia pulchella*

Adonias Almeida Carvalho  
Lucivania Rodrigues dos Santos  
Gerardo Magela Vieira Júnior  
Mariana Helena Chaves

DOI 10.22533/at.ed.73419111122

**CAPÍTULO 23 ..... 265**

DOCAGEM MOLECULAR E SIMULAÇÕES DE DINÂMICA MOLECULAR DE ANALÓGOS DE NEOLIGNANAS CONTRA ENZIMA CRUZAÍNA DE *Trypanosoma cruzi*.

Renato Araújo da Costa  
Sebastião Gomes Silva  
Alan Sena Pinheiro  
João Augusto da Rocha  
Andreia do Socorros Silva da Costa  
Gustavo Francesco de Moraes Dias  
Diego Raniere Nunes Lima  
Roberto Pereira de Paiva e Silva Filho  
Davi do Socorro Barros Brasil  
Fábio Alberto de Molfetta

DOI 10.22533/at.ed.73419111123

**CAPÍTULO 24 ..... 278**

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE OS MÉTODOS GRAVIMÉTRICO E TURBIDIMÉTRICO PARA A DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE SULFATO EM ÁGUAS INDUSTRIAIS

Polyana Cristina Nogueira Gomes  
Luciano Alves da Silva  
Fabiana de Jesus Pereira  
Gilmar Aires da Silva

Fernando da Silva Marques

DOI 10.22533/at.ed.73419111124

**CAPÍTULO 25 ..... 291**

ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DAS ÁGUAS DE RECARGA RESULTANTE DO TRATAMENTO DE ESGOTO

Hellena de Lira e Silva

Luciano Alves da Silva

Fabiana de Jesus Pereira

Gilmar Aires da Silva

Fernando da Silva Marques

DOI 10.22533/at.ed.73419111125

**CAPÍTULO 26 ..... 303**

PRODUÇÃO DE CATALISADORES PARA REAÇÃO DE FENTON HETEROGÊNEO

Erlan Aragão Pacheco

Alexilda Oliveira de Souza

Henrique Rebouças Marques Santos

Lucas Oliveira Santos

Claudio Marques Oliveira

Abad Roger Castillo Hinojosa

Luiz Nieto Gonzales

DOI 10.22533/at.ed.73419111126

**SOBRE OS ORGANIZADORES..... 310**

**ÍNDICE REMISSIVO ..... 311**

## DOCAGEM MOLECULAR E SIMULAÇÕES DE DINÂMICA MOLECULAR DE ANALÓGOS DE NEOLIGNANAS CONTRA ENZIMA CRUZAÍNA DE *Trypanosoma cruzi*.

### **Renato Araújo da Costa**

Instituto Federal de Educação, Ciências e Tecnologia do Pará – Parauapebas -Pará

### **Sebastião Gomes Silva**

Universidade Federal do Pará, Programa de Pós-Graduação em Química  
Belém – Pará

### **Alan Sena Pinheiro**

Universidade Federal do Pará, Programa de Pós-Graduação em Química  
Belém - Pará

### **João Augusto da Rocha**

Universidade Federal do Pará, Programa de Pós-Graduação em Química  
Belém - Pará

### **Andreia do Socorros Silva da Costa**

Universidade Federal do Pará, UFPA, Belém – Pará

### **Gustavo Francesco de Moraes Dias**

Instituto Federal de Educação, Ciências e Tecnologia do Pará – Parauapebas -Pará

### **Diego Raniere Nunes Lima**

Instituto Federal de Educação, Ciências e Tecnologia do Pará – Parauapebas -Pará

### **Roberto Pereira de Paiva e Silva Filho**

Instituto Federal de Educação, Ciências e Tecnologia do Pará – Parauapebas -Pará

### **Davi do Socorro Barros Brasil**

Universidade Federal do Pará, Programa de Pós-Graduação em Química  
Belém - Pará

### **Fábio Alberto de Molfetta**

Universidade Federal do Pará, Programa de Pós-Graduação em Química  
Belém - Pará

RESUMO: A doença de Chagas em muitos países da América Latina, é um problema de saúde pública devido à alta taxa de mortalidade. Apenas duas drogas estão clinicamente disponíveis para a quimioterapia da doença de Chagas: benzonidazol e nifurtimox. Ambas são opções para pacientes na fase aguda da doença e apresentam efeitos colaterais. A enzima cruzaina, a principal cisteína protease do *T. cruzi*, do parasito. Este trabalho relata um estudo de docagem molecular e uma simulação de dinâmica molecular de compostos análogos de neolignanas são potencialmente eficazes contra a enzima cruzaina que é considerado um importante alvo para o desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que está presente em todo ciclo de vida. De acordo com os resultados dos cálculos de docagem molecular e posterior análise consensual, os melhores compostos pontuados apresentaram interações de hidrogênio com os resíduos do sítio catalítico da enzima. Eles também mostraram estabilidade na simulação da dinâmica molecular, pois as estruturas preservaram interações importantes no sítio ativo da enzima. Os valores do desvio

quadrático médio (RMSD) foram estabilizados no final do tempo de simulação. Tais compostos são considerados promissores como novas terapias contra *T. cruzi*.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cruzaína, Docagem, Dinâmica Molecular e neolignanas.

## MOLECULAR DYNAMICS AND SIMULATIONS OF MOLECULAR DYNAMICS OF NEOLIGNAN ANALOGS AGAINST CRUZAIN ENZYME OF *Trypanosoma cruzi*.

**ABSTRACT:** Chagas disease in many Latin American countries is a public health problem due to the high mortality rate. Only two drugs are clinically available for the chemotherapy of Chagas disease: benznidazole and nifurtimox. Both are options for patients in the acute phase of the disease and have side effects. The enzyme cruzain, the main cysteine protease of *T. cruzi*, of the parasite. This paper reports a molecular docking study and a molecular dynamics simulation of analogous compounds of neolignans are potentially effective against the enzyme cruzain which is considered an important target for the development of new drugs since it is present throughout the life cycle. According to the results of molecular docking calculations and subsequent consensual analysis, the best dotted compounds showed hydrogen interactions with the catalytic site residues of the enzyme. They also showed stability in molecular dynamics simulation, since the structures preserved important interactions in the active site of the enzyme. The mean square deviation (RMSD) values were stabilized at the end of the simulation time. Such compounds are considered promising as novel therapies against *T. cruzi*.

**KEYWORDS:** Cruzain, Docking, Molecular Dynamics and neolignans

### 1 | INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é uma doença causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) (CHAGAS, 1909). Esta doença, em muitos países da América Latina, é um problema de saúde pública devido à alta taxa de mortalidade (CHATELAIN, 2017). Atualmente, apenas duas drogas estão clinicamente disponíveis para a quimioterapia da doença de Chagas: benznidazol e nifurtimox. Ambas são opções para pacientes na fase aguda da doença, porém menos eficazes na fase crônica (MORILLO et al., 2015). Outra razão para se buscar por novos agentes antichagásticos é o fato dos parasitas, através de diferentes mecanismos, desenvolvem resistência às drogas comumente usadas (DIAS et al., 2009).

Com o sequenciamento do genoma do *T. cruzi*, foi possível identificar vários alvos biológicos promissores, sendo a maioria deles de enzimas (MAGALHAES MOREIRA et al., 2014). Entre estas enzimas, destaca-se a cruzaína, a principal cisteína protease tripanossomal, está envolvida nos processos de invasão, diferenciação e proliferação do parasita nas células hospedeiras (MASSARICO SERAFIM et al., 2014). A cruzaína é expressa em todos os estágios do desenvolvimento do parasita

(CAPUTTO et al., 2011), sendo um alvo específico para o desenvolvimento de novos e seletivos agentes antichagásicos (MASSARICO SERAFIM et al., 2014). Esta enzima possui o sítio de interação dividido em quatro subsítios (S1, S1', S2 e S3) que são direcionados para o desenvolvimento de novos inibidores (MCGRATH et al., 1995).

Os produtos naturais são uma fonte potencial de novos fármacos, os quais podem, no futuro, substituir muitos medicamentos atuais que apresentam baixa eficácia e vários efeitos colaterais, dentre esses produtos naturais destacam-se as neolignananas que apresentam uma ampla gama de efeitos biológicos, incluindo atividades tripanossomicidas (ABE et al., 2002; CABRAL et al., 2010; HARTMANN et al., 2017; LUIZE et al., 2006; PELIZZARO-ROCHA et al., 2011).

Um aliado dos produtos naturais para potencializá-lo como um possível fármaco, além de reduzir tempo e custo nos processos experimentais são os métodos computacionais. Dentre esses destacam-se os cálculos de Docagem Molecular e a Simulação de Dinâmica Molecular (DM), onde o primeiro é aplicado em diferentes estágios do processo de descoberta de drogas para prever a estrutura ancorada de um complexo ligante-receptor, bem como para calcular uma energia de ligação que pode ser usada para classificar moléculas diferentes de acordo com sua afinidade por um receptor (OKIMOTO et al., 2009; PINHEIRO et al., 2015) which plays an important role in the replication process of this virus. According to the results of the molecular docking calculations and subsequent consensual analysis, the best scored compounds showed interactions between hydrogen and residues of the catalytic triad as well as interactions with residues that guide ligands to the active site of the enzyme. They also showed stability in the molecular dynamics simulation, as the structures preserved important interactions at the active site of the enzyme. The root mean square deviation (RMSD). Já a simulação de DM tem sido uma importante ferramenta no estudo de macromoléculas biológicas onde o comportamento do sistema é monitorado ao longo do tempo (WERNER et al., 2012).

Este estudo compreende cálculo de docagem molecular que empregou 20 estruturas análogas de neolignananas sintetizadas por Do Nascimento et al. (2010). Uma análise consensual de diferentes programas de ancoragem foi aplicada aos resultados da docagem. Além disso, uma abordagem combinada de Mecânica Quântica e Mecânica Molecular (QM/MM) foi empregada para um estudo detalhado dos melhores candidatos dos produtos naturais selecionados na análise. Os resultados podem ser utilizados para a seleção de estruturas mais promissoras que possam inibir a enzima cruzaina.

## 2 | MÉTODOLOGIA

### 2.1 Docagem molecular

As estruturas moleculares utilizadas neste estudo foram sintetizadas por Do Nascimento et al. (2010) (Figura 1 e Tabela 1). Elas foram desenhadas e em seguida, cada estrutura foi submetida a uma otimização usando o método DFT/B3LYP/cc-pVDZ no programa Gaussian 09 (FRISCH et al., 2016).

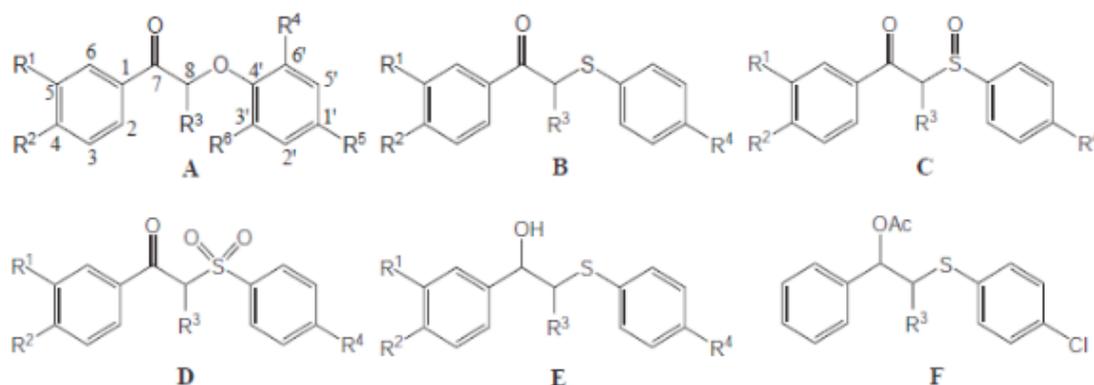


Figura 1: Esqueleto estrutural dos vinte derivados de neolignos.

Moléculas	Tipo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
1	A	H	H	H	H	H	H
2	A	H	Cl	H	CH <sub>3</sub> S	H	H
3	A	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	H	H	Cl	H
4	A	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	H	CH <sub>3</sub> O
5	A	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> O	propenil	H
6	B	H	H	H	Cl	-	-
7	B	H	Cl	H	Cl	-	-
8	B	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-	-
9	B	H	H	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	-	-
10	B	H	H	CH <sub>3</sub>	Cl	-	-
11	B	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	-
12	B	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	Cl	-	-
13	C	H	H	H	H	-	-
14	D	H	H	CH <sub>3</sub>	Cl	-	-
15	D	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	-
16	E	H	H	CH <sub>3</sub>	Cl	-	-
17	E	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-	-
18	E	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	Cl	-	-
19	F	H	H	CH <sub>3</sub>	Cl	-	-
20	A	H	H	H	H	-	-

Tabela 1 Veja a Figura 1 para as posições dos substituintes “R” listados na primeira linha da tabela.

Subsequentemente, para prever conformações bioativas dos ligantes, todos

os vinte ligantes foram ancorados no sítio de ligação da cruzaina utilizando os programas Molegro Virtual Docker 5.5 (THOMSEN; CHRISTENSEN, 2006) e DOCK 6.3 (LANG et al., 2009).

O Molegro Virtual Docker (MVD) contém um algoritmo de busca heurística híbrida, chamado de algoritmo de evolução diferencial guiada, que combina uma técnica de otimização de evolução diferencial (STORN, R. & PRICE, 1997) com um algoritmo de previsão de cavidades. MVD emprega a função de pontuação MolDock derivada do potencial linear por partes (PLP) (GEHLHAAR et al., 1995) e estendida em GEMDOCK (YANG; CHEN, 2004) e incluiu um termo sobre a direcionalidade da ligação de hidrogênio (THOMSEN; CHRISTENSEN, 2006).

Por outro lado, o programa DOCK 6.3 é caracterizado pelo uso de um algoritmo de construção incremental. As funções de pontuação que guiam os ligantes até o alvo são baseadas em uma grade de energia potencial, onde as interações de van der Waals são avaliadas pelos potenciais de Lennard-Jones, e as interações eletrostáticas são avaliadas por meio de funções dielétricas dependentes do tempo (DENG; VERLINDE, 2008; LANG et al., 2009).

No MVD, os hidrogênios foram adicionados aos ligantes, e as estruturas do receptor e as cargas atômicas foram atribuídas pelo módulo padrão de preparação automatizada do programa. Os cálculos de docagem foram efetuados através da função de pontuação MolDock, a cavidade de ligação foi então computada em um espaço de 10 Å a partir do centro  $x = 2,32$ ,  $y = 12,32$  e  $z = 5,98$ . Os valores padrão dos outros parâmetros do programa foram mantidos durante o processo (THOMSEN; CHRISTENSEN, 2006).

No programa DOCK 6.3, primeiramente, os hidrogênios foram adicionados aos ligantes, e as cargas foram calculadas pelo método AM1-BCC (JAKALIAN et al., 2000). Os hidrogênios foram removidos do modelo cristalográfico, e uma caixa de tamanho de 8 Å foi gerada e calculada pelos programas dms, SPHGEN, grid e SHOWBOX (KUNTZ et al., 1982; MENG; SHOICHET; KUNTZ, 1992). Uma margem extra de 6 e 0,3 Å de resolução foi usada. O seu centro foi colocado no ligante, que foi posicionado no centro do sítio ativo da enzima. Depois que as estruturas do receptor e dos ligantes foram preparados, o acoplamento e a subsequente minimização começaram no sítio ativo do alvo.

Os cálculos de acoplamento foram realizados com as coordenadas cristalográficas da enzima cruzaina do *T. cruzi* (código PDB: 1ME3) (HUANG; BRINEN; ELLMAN, 2003) recuperadas do Protein Data Bank (PDB).

Dois programas de docagem com diferentes funções de pontuação, foram usados nesse estudo, com o objetivo de refinar os parâmetros de busca e dessa maneira minimizar a possibilidade de possíveis erros oriundos de uma única função de pontuação. Tal abordagem, chamada análise consensual, melhora a precisão dos resultados e compensa as deficiências encontradas em cada função de pontuação. A análise consensual consiste em combinar os resultados de cada pontuação diferente

e depois classificá-los de acordo com essa combinação; isso fornece uma estimativa mais precisa e representa uma ferramenta importante para estudar as interações intermoleculares de proteína-ligante (PINHEIRO et al., 2015; WIGGERS et al., 2011).

A análise de docagem consensual pode ser realizada utilizando três métodos distintos: escalonamento ranqueado pela soma (scaled-rank-by-number), escalonamento ranqueado pela posição (scaled-rank-by-rank) e escalonamento ranqueado pelo voto (scaled-rank-by-vote) (WIGGERS et al., 2011). Neste estudo foi realizado o método de escalonamento ranqueado pela soma, por ser um método que vem demonstrando as melhores taxas de sucesso na predição de moléculas ativas (PINHEIRO et al., 2015; WIGGERS et al., 2011).

O método escalonamento ranqueado pela soma é realizado escalonando os valores de energia preditos para todos os compostos na docagem molecular com os diferentes programas, através da equação abaixo:

$$X_{escalonado} = \frac{X - X_{min}}{X_{max} - X_{min}} \quad (1)$$

Onde,  $X_{escalonado}$  é o valor escalonado,  $X_{max}$  e  $X_{min}$  são os valores máximos e mínimos, respectivamente, do conjunto utilizado, sendo que o valor máximo ( $X_{max}$ ) corresponde ao valor de energia de afinidade mais favorável (valor de energia mais baixo), recebendo o valor  $X_{escalonado}$  igual a 1, e o valor de energia de afinidade menos favorável (valor de energia mais alto), recebendo o valor  $X_{escalonado}$  igual a 0. Após, soma-se os respectivos valores escalonados para os compostos em cada programa, obtendo-se assim o ranque final, combinado e na mesma escala, dos compostos melhores pontuados por diferentes funções de pontuação (PINHEIRO et al., 2015).

## 2.2 Dinâmica Molecular

As simulações de DM combinadas com o método híbrido QM/MM têm sido amplamente utilizadas em estudos de interação inibidores/ proteínas e mecanismo catalítico enzimático (CARNEIRO; LAMEIRA; ALVES, 2011; LIMA; LAMEIRA; ALVES, 2012). Neste estudo, as coordenadas iniciais utilizadas para os cálculos da dinâmica molecular de QM / MM foram obtidas da enzima cruzaina recuperada do PDB com o código 1ME3.

Para os cálculos de DM utilizando o método híbrido QM/MM, os sistemas foram preparados de acordo com os procedimentos descritos nas referências De Farias Silva; Lameira; Alves (2011); Lameira et al. (2010); Lima; Lameira; Alves (2012).

Os átomos dos ligantes e os resíduos de aminoácidos Cys25 e His161 (presentes no sítio ativo) foram selecionados para serem tratados por QM, usando o Hamiltoniano semi-empírico AM1 (DEWAR et al., 1985). O resto do sistema, enzima

mais moléculas de água, foram descrito usando os campos de força OPLS-AA (JORGENSEN; MAXWELL; TIRADO-RIVES, 1996) e TIP3P (JORGENSEN et al., 1983). Devido à grande quantidade de graus de liberdade no sistema, para reduzir o tempo de cálculo, todos os resíduos que estavam a uma distância maior do que 20 Å do centro de massa do ligante foram congelados. Distâncias de corte para interações foram adotadas usando o esquema de mudança (*switching scheme*), dentro de um raio médio de 14 a 16 Å. Como o sistema foi pré-balanceado, 3000 ps de dinâmica molecular QM / MM foi realizada para cada um dos dois sistemas, com passos de 0,001 ps (CARNEIRO; LAMEIRA; ALVES, 2011).

Finalmente, a interação de energia por resíduo entre o inibidor e o ambiente enzimático dos complexos foi computada usando QM/ MM, de acordo com o procedimento descrito na referência Lameira et al. (2010).

### 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

As vinte estruturas foram submetidas aos cálculos de docagem nos programas MVD e DOCK, em seguida realizada a análise consensual. A Tabela 2 fornece os valores de energia obtidos pelo acoplamento com os programas Dock e MVD, os valores pontuados obtidos pela Eq. (1) e a classificação final obtida pelo método de escalonamento ranqueado pela soma para todos os compostos em ambos os programas.

Nº	Dock score (Kcal.mol <sup>-1</sup> )	MVD score (Kcal.mol <sup>-1</sup> )	Dock score	MVD score	Final Rank
1	-31,791	0,097735	-88,845	0,271952	0,37
2	-38,659	0,582387	-96,374	0,492248	1,07
3	-41,779	0,802555	-111,022	0,920826	1,72
4	-42,405	0,846729	-113,728	1,000000	1,85
5	-43,487	0,923082	-100,485	0,612530	1,54
6	-32,149	0,122998	-97,326	0,520111	0,64
7	-33,687	0,231529	-91,726	0,356243	0,59
8	-32,604	0,155105	-79,550	0,000000	0,16
9	-36,387	0,422059	-87,157	0,222581	0,64
10	-34,721	0,304495	-83,598	0,118427	0,42
11	-43,025	0,890481	-105,049	0,746065	1,64
12	-41,400	0,775810	-107,612	0,821055	1,60
13	-30,406	0,000000	-92,194	0,369959	0,37
14	-38,319	0,558394	-89,233	0,283325	0,84
15	-44,577	1,000000	-113,233	0,985517	1,99
16	-35,448	0,355797	-90,587	0,322917	0,68
17	-44,094	0,965916	-109,146	0,865938	1,83
18	-43,224	0,904523	-108,032	0,833344	1,74
19	-39,180	0,619152	-97,361	0,521138	1,14
20	-32,687	0,160963	-82,481	0,085763	0,25

Tabela 2: Lista dos compostos dos análogos de neolignananas e seus respectivos valores de energias de docagem, preditas pelos programas DOCK e MVD, e do escalonamento adotado na análise consensual

A análise consensual dos cálculos da docagem molecular resultou na seleção de três compostos (15, 4 e 17) com os melhores valores dos ranks finais, 1,99, 1,85 e 1,83 respectivamente (tabela 2).

Em uma etapa seguinte, os três compostos foram submetidos a um critério de seleção levando em consideração o número de ligações de hidrogênio com os resíduos do sítio ativo da enzima. Observou-se que o composto 17 não realizou interações de hidrogênio com os resíduos do sítio ativo da enzima, o que de acordo com estudo de Hubbard; kamran haider (2010) dificulta o processo de reconhecimento molecular e desestabiliza o complexo formado com a enzima. Portanto, o ligante 17 foi eliminado pelos critérios de avaliação acima mencionados.

Os resultados do estudo de docagem molecular sugerem uma boa interação entre os ligantes selecionados e o sítio ativo da enzima. Figura 2 exhibe as poses de docagem das neolignananas 4 e 15 selecionadas. Os inibidores 4 e 15 ligam-se nos subsítios S1 e S3, fazendo ligações de hidrogênio com os resíduos Gln19 (3,04 Å), Cys25 (2,71 Å), Gly66 (2,85 Å) e His161(3,08 Å), inibidor 4 e Gln19 (3,02 Å), Cys25 (2,82 Å), Gly66 (2,62 Å) e His161(3,10 Å) inibidor 15. Essas interações são responsáveis pela a estabilização e fixação do inibidor no sítio ativo da cruzaína (KERR et al., 2009, SERAFIM et al., 2017). Os resíduos Cys25 e His161 estão localizados no subsítio S1 e são pertencentes a tríade catalítica da enzima, sendo esses resíduos importantes no mecanismo de ação enzimático (ARAFET; FERRER; MOLINER, 2017). Já o resíduo Gly66 está localizado no subsítio S3 e é responsável pela seletividade da enzima (WIGGERS et al., 2011).

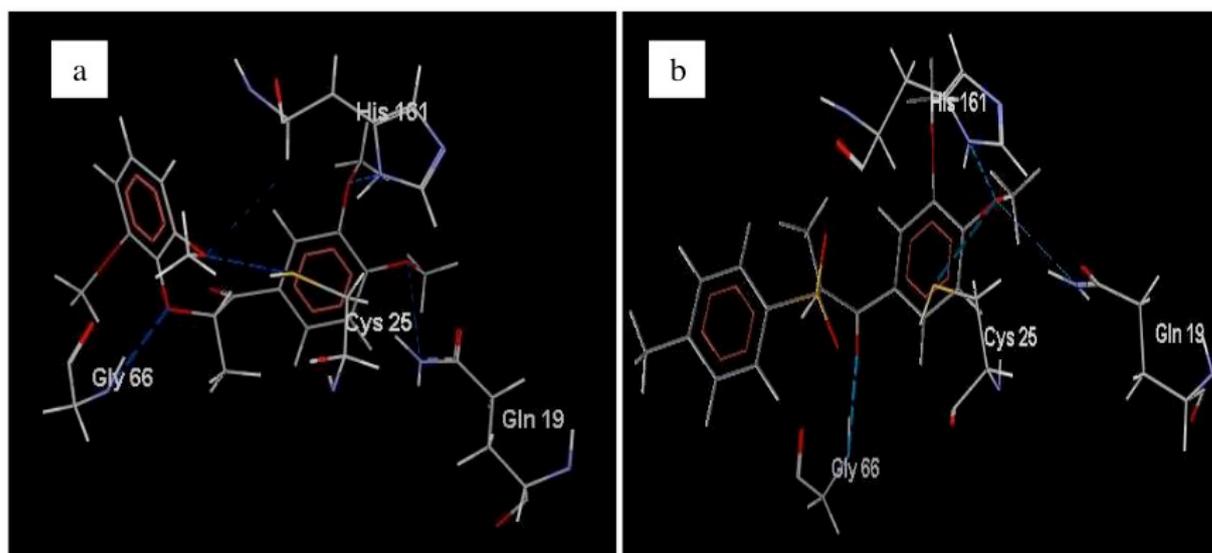


Figura 2: a Resultados de ancoragem do composto 4 com interações de hidrogênio (linhas tracejadas azuis) com os resíduos de aminoácidos Gln19, Cys25, Gly66 e His161. b Resultados de ancoragem do composto 15 com interações de hidrogênio (linhas tracejadas azuis) com os resíduos de aminoácidos Gln19, Cys25, Gly66 e His161.

Através dos cálculos da DM com o método híbrido QM/MM foi gerado um gráfico de RMSD (Figura 3) para um tempo de 3000 ps de simulação, no qual as análises das estruturas foram realizadas sobre os complexos enzima-ligante. Por meio da comparação dos dados de RMSD pode-se observar o comportamento estável do sistema durante o tempo de simulação gerado pela trajetória (SANGACHINI et al., 2012) is a member of the serpin superfamily of protease inhibitors. AAT has a characteristic secondary structure of three- $\beta$ -sheets, nine- $\alpha$ -helices and a reactive central loop (RCL).

O gráfico RMSD dos átomos de carbono- $\alpha$  do sistema mostrou que os dois ligantes apresentaram um comportamento estável no sítio de ligação da enzima cruzaina a partir de 1000 ps de simulação decorridos, apresentando somente suaves flutuações estruturais e permanecendo abaixo do valor de 1,0 Å. Esses dados ilustram a estabilidade de ambas as moléculas no sítio ativo do complexo.

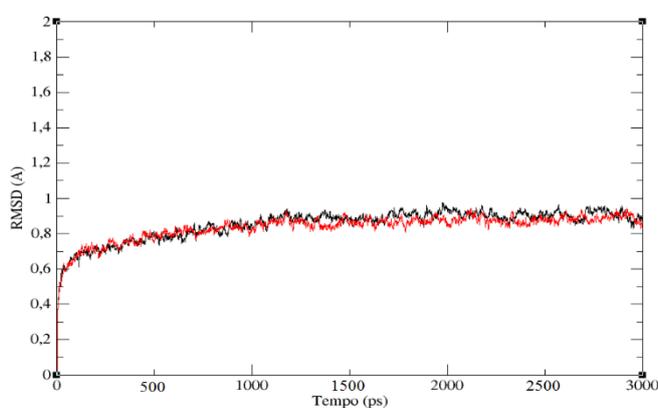


Figura 3: Gráfico RMSD (em Å) versus Tempo (em ps) para o composto 4 (em preto) e 15 (em vermelho).

Com o intuito de verificar a contribuição de cada resíduo nas interações com os inibidores, a trajetória de todos os complexos derivados dos últimos 500 ps de dinâmica molecular foi submetida à análise de decomposição dos resíduos pelos métodos AM1/MM. Os resultados estão ilustrados na Figura 4.

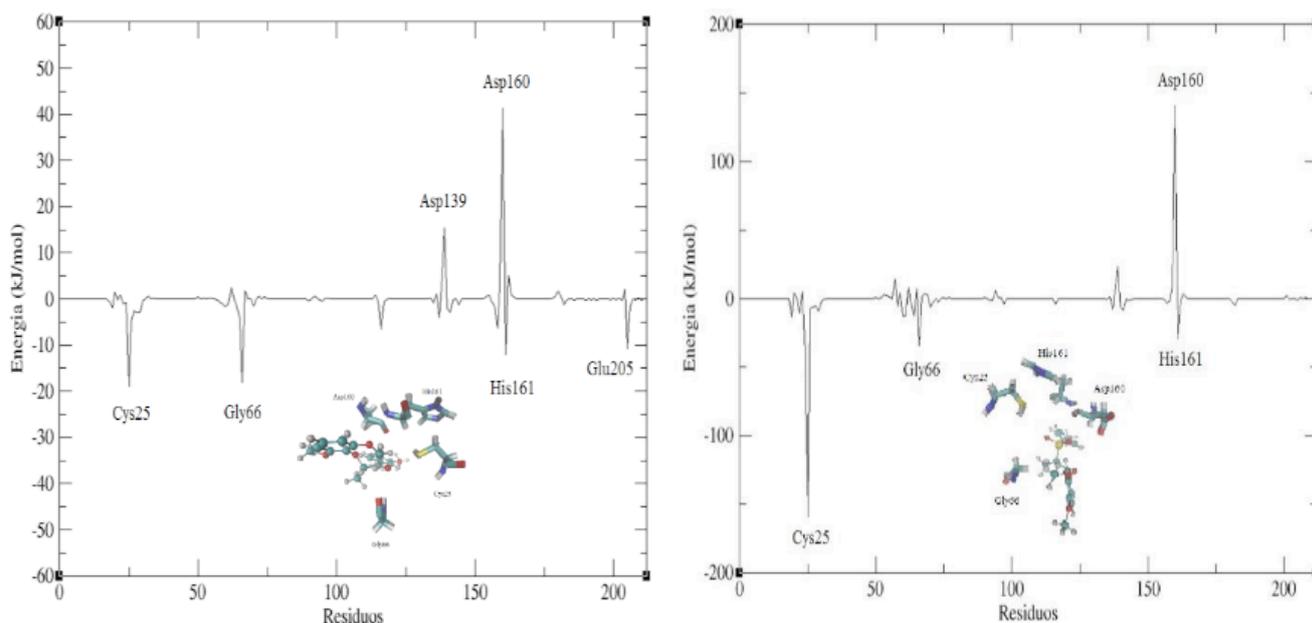


Figura 4: Gráficos de interação por resíduos após o tempo de 500 ps de simulação de DM para os ligantes (A) 4 e (B) 15.

Nesta figura, os valores negativos correspondem aos valores de estabilização, enquanto os valores positivos representam repulsões (LIMA et al., 2012).

Os resultados da análise de decomposição de energia de interação por resíduo para os compostos 4 e 15 mostram que estes ligantes complexados com a enzima interagem de forma atrativa com os resíduos Gly66, Cys25 e His161, presentes no sítio catalítico da cruzaina e responsáveis pela fixação e estabilização no sítio (KERR et al., 2009). Interações de hidrogênio com os resíduos catalíticos foram observadas em nossos resultados de docagem molecular e são predominantemente conservadas com relação às interações observadas por Huang; Brinen; Ellman (2003).

Além disso, verificam-se a contribuição atrativa dos resíduos Cys25 e His161 resíduos esses que participam do mecanismo catalítico da enzima proposto por POWERS et al. (2002) os quais desempenham um papel primordial para a atividade da enzima e, do mesmo modo, estão relacionados com o processo de inibição deste alvo biológico (BRAK et al., 2010).

Com isso, as simulações de dinâmica molecular utilizando os métodos híbrido QM/MM, apresentaram suporte para uma análise mais detalhada do comportamento dos ligantes no sítio de ligação da enzima, além de estar de acordo com os resultados da literatura e com resultados conseguidos através da docagem molecular.

## 4 | CONCLUSÃO

Os cálculos de docagem molecular e a consecutiva análise consensual, permitiram identificar compostos promissores em agir contra a cruzaina. Os dois compostos selecionados apresentaram interações com resíduos chave para os processos de reconhecimento molecular e de inibição deste alvo. Além disso, as

interações de hidrogênio observadas entre os ligantes e os resíduos do sítio ativo corroboraram com resultados existentes na literatura para o modelo cristalográfico da enzima em estudo.

Com as simulações de dinâmica molecular empregando o método híbrido QM/MM foi possível mostrar que os sistemas (ligantes/enzima) apresentaram um comportamento estável, com o tempo de simulação realizado, e a partir dos resultados da contribuição individual de resíduos para a energia de interação foi verificada uma rede de interações bem detalhada que engloba importantes resíduos do sítio ativo da enzima como Gln19, Cys25, Gly66 e His161.

## REFERENCIAS

ABE, F. et al. Trypanocidal constituents in plants 1. Evaluation of some Mexican plants for their trypanocidal activity and active constituents in Guaco, roots of *Aristolochia taliscana*. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 25, n. 9, p. 1188–1191, 2002.

ARAFET, K.; FERRER, S.; MOLINER, V. Computational Study of the Catalytic Mechanism of the Cruzain Cysteine Protease. **ACS Catalysis**, v. 7, n. 2, p. 1207–1215, 2017.

BRAK, K. et al. Nonpeptidic tetrafluorophenoxymethyl ketone cruzain inhibitors as promising new leads for chagas disease chemotherapy. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, n. 4, p. 1763–1773, 2010.

CABRAL, M. M. O. et al. Neolignans from plants in northeastern Brazil (Lauraceae) with activity against *Trypanosoma cruzi*. **Experimental Parasitology**, v. 124, n. 3, p. 319–324, mar. 2010.

CAPUTTO, M. E. et al. Thiosemicarbazones derived from 1-indanones as new anti-*Trypanosoma cruzi* agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 22, p. 6818–6826, 2011.

CARNEIRO, A. S.; LAMEIRA, J.; ALVES, C. N. A theoretical study of the molecular mechanism of the GAPDH *Trypanosoma cruzi* enzyme involving iodoacetate inhibitor. **Chemical Physics Letters**, v. 514, n. 4–6, p. 336–340, 2011.

CHAGAS, C. **Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 1909. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0074-02761909000200008](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02761909000200008)>

CHATELAIN, E. Chagas disease research and development: Is there light at the end of the tunnel? **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 15, p. 98–103, 2017.

DE FARIAS SILVA, N.; LAMEIRA, J.; ALVES, C. N. Computational analysis of aspartic protease plasmepsin II complexed with EH58 inhibitor: A QM/MM MD study. **Journal of Molecular Modeling**, v. 17, n. 10, p. 2631–2638, 2011.

DENG, W.; VERLINDE, C. L. M. J. Evaluation of Different Virtual Screening Programs for Docking in a Charged Binding Pocket. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 48, n. 10, p. 2010–2020, 27 out. 2008.

DEWAR, M. J. S. et al. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model. **Journal of the American Chemical Society**, v. 107, n. 13, p. 3902–3909, 1985.

DIAS, L. C. et al. Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. **Química Nova**, v. 32, n. 9, p. 2444–2457, 2009.

DO NASCIMENTO, J. P. et al. Synthesis, X-ray crystal structure and theoretical calculations of antileishmanial neolignan analogues. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 10, p. 1825–1837, 2010.

FRISCH, M. J. et al. **Gaussian 09, Revision A.02** Wallingford CT, 2016.

GEHLHAAR, D. K. et al. Molecular recognition of the inhibitor AG-1343 by HIV-1 protease: conformationally flexible docking by evolutionary programming. **Chemistry & Biology**, v. 2, n. 5, p. 317–324, maio 1995.

HARTMANN, A. P. et al. Synthesis and 2D-QSAR studies of neolignan-based diaryl-tetrahydrofuran and -furan analogues with remarkable activity against *Trypanosoma cruzi* and assessment of the trypanothione reductase activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 140, p. 187–199, nov. 2017.

HUANG, L.; BRINEN, L. S.; ELLMAN, J. A. Crystal structures of reversible ketone-Based inhibitors of the cysteine protease cruzain. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 1, p. 21–29, 2003.

HUBBARD, R. E.; KAMRAN HAIDER, M. Hydrogen Bonds in Proteins: Role and Strength. In: **Encyclopedia of Life Sciences**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2010.

JAKALIAN, A. et al. Fast, efficient generation of high-quality atomic charges. AM1-BCC model: I. Method. **Journal of Computational Chemistry**, v. 21, n. 2, p. 132–146, 30 jan. 2000.

JORGENSEN, W. L. et al. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. **The Journal of Chemical Physics**, v. 79, n. 2, p. 926–935, 1983.

JORGENSEN, W. L.; MAXWELL, D. S.; TIRADO-RIVES, J. Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids. **Journal of the American Chemical Society**, v. 118, n. 45, p. 11225–11236, 1996.

KERR, I. D. et al. Vinyl Sulfones as Antiparasitic Agents and a Structural Basis for Drug Design. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 38, p. 25697–25703, 18 set. 2009.

KUNTZ, I. D. et al. A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. **Journal of Molecular Biology**, v. 161, n. 2, p. 269–288, out. 1982.

LAMEIRA, J. et al. A Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Study of the Protein- Ligand Interaction of Two Potent Inhibitors of Human O-GlcNAcase: PUGNAc and NAG-Thiazoline. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 5, p. 2090, 2010.

LANG, P. T. et al. DOCK 6: Combining techniques to model RNA-small molecule complexes. **RNA**, v. 15, n. 6, p. 1219–1230, 1 jun. 2009.

LIMA, A. H. et al. Molecular Modeling of *T. rangeli*, *T. brucei gambiense*, and *T. evansi* Sialidases in Complex with the DANA Inhibitor. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 80, n. 1, p. 114–120, 2012.

LIMA, A. H.; LAMEIRA, J.; ALVES, C. N. Protein-ligand interaction of *T. cruzi* trans-sialidase inhibitors: A docking and QM/MM MD study. **Structural Chemistry**, v. 23, n. 1, p. 147–152, 2012.

LUIZE, P. S. et al. Ultrastructural alterations induced by the neolignan dihydrobenzofuranic eupomatenoid-5 on epimastigote and amastigote forms of *Trypanosoma cruzi*. **Parasitology Research**, v. 100, n. 1, p. 31–37, 17 dez. 2006.

- MAGALHAES MOREIRA, D. R. et al. Conformational restriction of aryl thiosemicarbazones produces potent and selective anti-Trypanosoma cruzi compounds which induce apoptotic parasite death. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 75, p. 467–478, 2014.
- MASSARICO SERAFIM, R. A. et al. Design, synthesis and biological evaluation of hybrid bioisoster derivatives of N-acylhydrazone and furoxan groups with potential and selective anti-Trypanosoma cruzi activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 82, p. 418–425, 2014.
- MCGRATH, M. E. et al. The crystal structure of Cruzain: A therapeutic target for Chagas' disease. **Journal of Molecular Biology**, v. 247, n. 2, p. 251–259, 1995.
- MENG, E. C.; SHOICHET, B. K.; KUNTZ, I. D. Automated docking with grid-based energy evaluation. **Journal of Computational Chemistry**, v. 13, n. 4, p. 505–524, maio 1992.
- MORILLO, C. A. et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 14, p. 1295–1306, 2015.
- OKIMOTO, N. et al. High-Performance Drug Discovery: Computational Screening by Combining Docking and Molecular Dynamics Simulations. **PLoS Computational Biology**, v. 5, n. 10, p. e1000528, 9 out. 2009.
- PELLIZZARO-ROCHA, K. J. et al. Trypanocidal action of eupomatenoid-5 is related to mitochondrion dysfunction and oxidative damage in Trypanosoma cruzi. **Microbes and Infection**, v. 13, n. 12–13, p. 1018–1024, 2011.
- PINHEIRO, A. S. et al. Virtual Screening and Molecular Dynamics Simulations from a Bank of Molecules of the Amazon Region Against Functional NS3-4A Protease-Helicase Enzyme of Hepatitis C Virus. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 176, n. 6, p. 1709–1721, 2015.
- POWERS, J. C. et al. Irreversible Inhibitors of Serine, Cysteine, and Threonine Proteases. **Chemical Reviews**, v. 102, n. 12, p. 4639–4750, dez. 2002.
- SANGACHINI, E. D. et al. Construction of an engineered alpha 1-antitrypsin with inhibitory activity based on theoretical studies. **Electronic Journal of Biotechnology**, v. 15, n. 2, p. 94–103, 2012.
- SERAFIM, R. A. M. et al. Molecular modeling and structure–activity relationships studies of bioisoster hybrids of N-acylhydrazone and furoxan groups on cruzain. **Medicinal Chemistry Research**, v. 26, n. 4, p. 760–769, 2017.
- STORN, R. & PRICE, K. No Title. **Journal of Global Optimization**, n. 11, p. 341–359, 1997.
- TERAMOTO, R.; FUKUNISHI, H. Supervised consensus scoring for docking and virtual screening. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 47, n. 2, p. 526–534, 2007.
- THOMSEN, R.; CHRISTENSEN, M. H. MolDock: a new technique for high accuracy molecular docking. **J. Med. Chem.**, v. 49, p. 3315–3321, 2006.
- WERNER, T. et al. Structural modelling and dynamics of proteins for insights into drug interactions. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 4, p. 323–343, mar. 2012.
- WIGGERS, H. J. et al. Integration of ligand- and target-based virtual screening for the discovery of cruzain inhibitors. **Molecular Informatics**, v. 30, n. 6–7, p. 565–578, 2011.
- YANG, J. M.; CHEN, C. C. GEMDOCK: A Generic Evolutionary Method for Molecular Docking. **Proteins: Structure, Function and Genetics**, v. 55, n. 2, p. 288–304, 2004.

## SOBRE OS ORGANIZADORES

**JULIANO CARLO RUFINO DE FREITAS** - Possui graduação em Licenciatura em Química pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (2008). Obteve seu título de Mestre em Química pela Universidade Federal de Pernambuco (2010) e o de Doutor em Química também pela Universidade Federal de Pernambuco (2013). É membro do núcleo permanente dos Programas de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco (desde 2013) e da Pós-Graduação em Ciências Naturais e Biotecnologia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande (desde 2015). Atua como Professor e Pesquisador da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG nas áreas da Síntese de Compostos Orgânicos; Bioquímica e Espectroscopia de Compostos Orgânicos. É consultor do Journal Natural Product Research, do Journal Planta Médica, do Journal Letters in Organic Chemistry e da Revista Educação, Ciência e Saúde. Em 2014, teve seu projeto, intitulado, “Aplicações sintéticas de reagentes de Telúrio no desenvolvimento de novos alvos moleculares naturais e sintéticos contra diferentes linhagens de células tumorais”, aprovado pelo CNPq. Em 2018 o CNPq também aprovou seu projeto, intitulado “Docking Molecular, Síntese e Avaliação Antitumoral, Antimicrobiana e Antiviral de Novos Alvos Moleculares Naturais e Sintéticos”. Atualmente, o autor tem se dedicado à síntese de compostos biologicamente ativos no combate a fungos, bactérias e vírus patogênicos, bem como contra diferentes linhagens de células cancerígenas com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

**LADJANE PEREIRA DA SILVA RUFINO DE FREITAS** - Possui graduação em Licenciatura em Química pela Universidade Federal Rural de Pernambuco (2008). Em 2011, obteve seu título de Mestre em Ensino das Ciências pela Universidade Federal Rural de Pernambuco e em 2018, obteve o seu título de Doutora em Ensino das Ciências, também, pela Universidade Federal Rural de Pernambuco. É Professora da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG em disciplinas da Educação Química. É avaliadora da Revista Educación Química. Atua como Pesquisadora dos fenômenos didáticos da aprendizagem no ensino das ciências. Coordena um grupo de pesquisa que desenvolve estudos sobre as Metodologias Ativas de Aprendizagem, sobre as Tecnologias da Informação e Comunicação no Ensino da Química, sobre a produção e avaliação de materiais didáticos e sobre linguagens e formação de conceitos. Atualmente, a autora, também tem se dedicado ao estudo das influências dos paradigmas educacionais na prática pedagógica. Além disso, possui vários artigos publicados em revistas nacionais e estrangeiras de grande relevância e ampla circulação.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Alcaloides 235, 236, 237, 238, 239, 240, 253  
Alimentação saudável 102, 103, 106, 110, 119, 124  
Análise físico-química 291, 293  
Aromas 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 144, 145  
Atividade antioxidante 241, 244, 248, 249, 251  
Atividade experimental 23, 36, 37, 40, 79, 234

### B

Bauhinia pulchella 252, 253, 262

### C

Catalisadores 303, 304, 305, 306, 307  
Contextualização 46, 53, 87, 88, 89, 90, 96, 101, 104, 117, 119, 121, 124, 125, 126, 131, 132, 133, 135, 136, 138, 176, 185, 209, 211, 230  
Corantes 303, 304, 308  
Cruzaína 265, 266, 269, 272, 273, 274

### D

Dinâmica molecular 265, 270, 271, 273, 274, 275  
Docagem 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 274

### E

Educação inclusiva 147, 150, 151, 159  
Energia 13, 69, 75, 115, 199, 200, 201, 205, 206, 207, 208, 226, 227, 228, 231, 267, 269, 270, 271, 274, 275, 282  
Ensino-aprendizagem 15, 20, 27, 29, 31, 35, 49, 60, 91, 136, 150, 151, 194, 196, 198, 209, 216  
Ensino de ciências 27, 47, 64, 74, 75, 77, 79, 80, 86, 119, 132, 133, 149, 150, 152, 153, 170, 174, 175, 184, 185, 191, 192, 196, 208, 209, 210, 211, 214, 234  
Ensino de química 1, 2, 3, 26, 27, 28, 29, 36, 37, 39, 47, 48, 49, 51, 52, 58, 59, 60, 62, 63, 66, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 85, 86, 87, 89, 90, 91, 139, 145, 147, 151, 152, 153, 154, 158, 160, 161, 170, 177, 184, 186, 191, 192, 196, 222, 233, 234  
Ensino não-formal 29, 35  
Estequiometria 48, 49, 50, 51, 52, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 165, 166, 172  
Ésteres 94, 135, 138, 139, 140, 142, 144, 145  
Esteroides 241, 242, 244, 247, 249, 252, 253, 254, 255, 256, 260, 261, 262  
Estudo fitoquímico 243, 244, 252

## F

Fabaceae 241, 242, 252, 253, 262, 263

Feira livre 76, 78, 80, 81, 82, 83, 84, 85

Formação de professores 27, 47, 149, 152, 173, 175, 183, 184, 186, 187, 196, 220

Fraude do leite 97

## G

Gravimetria 278, 279, 280, 281, 282, 285, 287, 288

## H

Humirianthera ampla 235, 236, 238, 240

## I

Interdisciplinar 60, 78, 83, 85, 97, 102, 105, 106, 116, 117, 119, 124, 126, 127, 131, 132, 213

## K

Kits experimentais 15, 17

## L

Luehea divaricata 241, 242, 250, 251

## M

Matematização 199, 200, 201

Materiais alternativos 1, 15, 19, 21, 24, 25, 26, 28, 147, 151

Material didático 1, 62, 147, 150, 151, 152, 153, 173, 174, 176, 177, 178, 179, 182, 183, 184

Método ABP 48

Música 29, 30, 31, 33, 34, 35

## N

Nanotecnologia 209, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 220

Neolignanas 265, 266, 267, 272

## O

Óleo essencial 36, 39, 40, 41, 42, 43, 259

Oxidação 279, 281, 298, 303, 304

## P

PIBID 15, 17, 29, 31, 32, 35, 69, 191, 222, 224, 233

Polarimetria 36, 38, 39, 40, 41, 43, 46

Propriedades físicas 135, 138, 139, 140, 142, 144, 145

## Q

Qualidade da água 278, 292, 293

Questões socioambientais 76, 77, 79, 85

## S

Sequência didática 87, 88, 91, 92, 93, 95, 96, 99

Síndrome de Down 154, 155

## T

Teatro 29, 30, 31, 32, 34, 35, 85, 86

Termoquímica 172, 222, 224, 230

Tocoferóis 252, 253, 255, 256

Tratamento de esgoto 291, 292, 293, 296, 301, 302

Triterpenoides 241, 242, 244, 245, 246, 249

Turbidimetria 278, 279, 280, 281, 282, 283, 287, 288, 289

## V

Visita investigativa 76

Agência Brasileira do ISBN

ISBN 978-85-7247-773-4



9 788572 477734