

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

CAIO PACÍFICO MARIANO

**AVALIAÇÃO *in silico* DO POTENCIAL ANTIPARASITÁRIO DE COMPOSTOS DE
ORIGEM NATURAL AGONISTAS DA PROTEÍNA TRANSPORTADORA GluCl**

ALFENAS/MG

2025

CAIO PACÍFICO MARIANO

AVALIAÇÃO *in silico* DO POTENCIAL ANTIPARASITÁRIO DE COMPOSTOS DE ORIGEM NATURAL AGONISTAS DA PROTEÍNA TRANSPORTADORA GluCl

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Biologia Celular, Molecular e Estrutural das Doenças Agudas e Crônicas.

Orientador: Prof. Dr. Nelson José Freitas da Silveira

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Marcia Paranho Veloso

ALFENAS/MG

2025

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Mariano, Caio Pacífico.

Avaliação in silico do Potencial Antiparasitário de Compostos de Origem Natural Agonistas da Proteína Transportadora GluCl / Caio Pacífico

Mariano. - Alfenas, MG, 2025.

116 f. : il. -

Orientador(a): Nelson José Freitas da Silveira.

Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2025.

Bibliografia.

1. Bioinformática Estrutural. 2. Parasitologia. 3. Produtos Naturais. 4. Biologia Estrutural. 5. Química Medicinal. I. Silveira, Nelson José Freitas da, orient. II. Título.

CAIO PACÍFICO MARIANO

AVALIAÇÃO in silico DO POTENCIAL ANTIPARASITÁRIO DE COMPOSTOS DE ORIGEM NATURAL AGONISTAS DA PROTEÍNA TRANSPORTADORA GluCl

O Presidente da banca examinadora abaixo assina a aprovação da Dissertação apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Biologia Celular, Molecular e Estrutural das doenças agudas e crônicas.

Aprovada em: 19 de agosto de 2025.

Prof. Dr. Nelson José Freitas da Silveira

Presidente da Banca Examinadora

Instituição: Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG

Prof. Dr. Tiago Henrique

Instituição: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP

Prof. Dr. Fábio Colombo

Instituição: Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG



Documento assinado eletronicamente por **Nelson José Freitas da Silveira, Professor do Magistério Superior**, em 19/08/2025, às 15:31, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1594769** e o código CRC **413EF684**.

Este trabalho é dedicado, em especial, às Senhoras
Inês e Denise.

AGRADECIMENTOS

Os mais sinceros agradecimentos ao orientador Prof. Dr. Nelson José Freitas da Silveira, que compartilhou seus conhecimentos e experiências até mesmo na inserção de um simples comando na máquina. Pelo seu estímulo quanto ao desenvolvimento do projeto antes mesmo de sua aprovação e ensinamentos durante toda a caminhada.

Pela inspiração e ensinamentos indispensáveis da coorientadora Prof^ª. Dr^ª. Marcia Paranho Veloso. E seu apoio constante antes mesmo da aprovação do projeto, contribuindo de forma genuína em sua concepção, desenvolvimento e discussão dos resultados obtidos.

Pelo apoio e companhia da B.Sc. Lorena Falleiros durante esta trajetória, em compartilhar experiências, dúvidas e aprendizados neste caminho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas que proporciona conhecimentos indispensáveis e uma formação sólida por meio das disciplinas oferecidas e oportunidades diversas, contribuindo assim para o desenvolvimento pessoal e profissional no ambiente acadêmico e científico dos discentes.

À Universidade Federal de Alfenas pela oportunidade de condução dos estudos e desenvolvimento de pesquisa científica de qualidade e sob apoio constante de seu corpo docente e demais servidores.

E às agências de fomento, o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) cujo apoio foi crucial para o desenvolvimento deste projeto.

“Precisamos cada vez mais conversar com a população e mostrar que a ciência é que salva do obscurantismo. A ciência salva do negacionismo. Ela é o mais próximo que podemos estar da verdade.”

(Dias, 2024)

RESUMO

Doenças parasitárias constituem um problema global na área da saúde, no qual fatores socioeconômicos e climáticos contribuem para a permanência e resistência do agente infeccioso. Um dos fármacos amplamente utilizados em casos de parasitoses consiste na Ivermectina, cujo alvo molecular corresponde a Proteína Transportadora de Íons Cloro Controlada por Glutamato (GluCl). Mecanismos de resistência emergentes frente ao fármaco, como o surgimento de bombas de efluxo, associados ao seu uso irracional principalmente durante a pandemia de COVID-19, são capazes de impossibilitar que a Ivermectina exerça sua atividade frente ao seu alvo molecular e evidenciam a necessidade da busca de compostos que atuem de forma mais seletiva. Diante da diversidade e disponibilidade de informações sobre compostos de origem natural em bancos de dados de livre acesso, as possibilidades para a avaliação de seu potencial biológico correspondem a uma estratégia constante no âmbito científico. Aliado às técnicas em Bioinformática Estrutural, o desenvolvimento de novos medicamentos se torna mais promissor e eficiente. A metodologia deste estudo incluiu a utilização da técnica de *Molecular Docking* sob abordagem rígido-flexível e solvente implícito, para avaliação da afinidade de um grupo de compostos de origem natural, utilizando a Ivermectina como principal fármaco de referência e a Proteína GluCl como alvo molecular; e a análise de propriedades físico-químicas dos compostos. Por meio deste estudo, foram definidos 11 candidatos a protótipos que obtiveram uma maior afinidade pelo alvo molecular e realizaram interações mais próximas ao previsto para os fármacos de referência. Observou-se uma predominância de compostos de origem bacteriana e fúngica, além de representantes majoritários das classes metabólicas dos alcaloides e terpenoides entre os compostos com melhores previsões. Esta triagem pode, portanto, direcionar estes compostos como potenciais fármacos antiparasitários.

Palavras-chave: *molecular docking*; bioinformática estrutural; doenças tropicais negligenciadas; produtos naturais; proteína transportadora de cloro controlada por glutamato; ivermectina.

ABSTRACT

Parasitic diseases constitute a global health issue, in which socioeconomic and climatic factors contribute to the persistence and resistance of the infectious agent. One of the drugs widely used in cases of parasitic infections is Ivermectin, whose molecular target is the Glutamate-Gated Chloride Ion Channel (GluCl). Emerging resistance mechanisms to the drug, such as the appearance of efflux pumps, combined with its irrational use, especially during the COVID-19 pandemic, can hinder Ivermectin's ability to act on its molecular target and highlight the need to search for compounds that act more selectively. Given the diversity and availability of information on naturally occurring compounds in open-access databases, the assessment of their biological potential represents a continuous strategy in the scientific field. When combined with bioinformatics techniques, the development of new drugs becomes more promising and efficient. The methodology of this study included the use of Molecular Docking under a rigid-flexible approach with implicit solvent to evaluate the affinity of a group of natural compounds, using Ivermectin as the main reference drug and the GluCl protein as the molecular target; and the analysis of physicochemical properties of the compounds. Through this study, 11 prototype candidates were identified with higher affinity for the molecular target, and that showed interactions more similar to the reference drugs. A predominance of compounds of bacterial and fungal origin was observed, as well as representatives from the alkaloid and terpenoid metabolic classes among the compounds with the best predictions. This screening may therefore guide these compounds as potential antiparasitic drugs.

Keywords: *molecular docking*; bioinformatics; neglected tropical diseases; natural products; glutamate-gated chloride channel; ivermectin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Financiamento anual em pesquisa e desenvolvimento para o enfrentamento de doenças infecciosas, 2022.....	16
Figura 2 - Número de pessoas que necessitam de tratamento contra DTN, 2010-2023.....	17
Figura 3 - Representação das formas infectantes de alguns nematódeos e suas principais diferenças acerca do ciclo biológico.....	19
Figura 4 - Estruturas químicas de alguns representantes do grupo de lactonas macrocíclicas, um subgrupo das avermectinas.....	22
Figura 5 - Representação do mecanismo de ação da Ivermectina frente a Proteína GluCl....	23
Figura 6 - Modelo tridimensional de uma Proteína GluCl, de código PDB 3RHW.....	25
Figura 7 - Esquema de mecanismos de resistência frente ao fármaco Ivermectina.....	27
Figura 8 - Classificação dos fármacos aprovados entre os anos de 1981 e 2019.....	30
Figura 9 - Classificação de metabólitos secundários de acordo com sua estrutura química e exemplos.....	32
Figura 10 - Esquema de algumas abordagens utilizadas na Modelagem Molecular.....	34
Figura 11 - Exemplos de bancos de dados.....	38
Figura 12 - Sequência de etapas para a validação por meio da técnica de Redocking.....	41
Figura 13 - Fluxograma de etapas realizadas no trabalho.....	45
Figura 14 - Esquema de interações previstas pela plataforma BIOVIA Discovery Studio.....	53
Figura 15 - Filtragem dos resultados para definição dos melhores candidatos a protótipos....	53
Figura 16 - Alinhamento entre o ligante Ivermectina e o Teste 11, por meio do qual foi obtido o melhor valor de RMSD.....	56
Figura 17 - Visualização das interações entre o ligante Ivermectina frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente.....	57
Figura 18 - Visualização das interações entre o ligante Milbemicina A3 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente.....	59
Figura 19 - Visualização das interações entre o ligante Milbemicina A4 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente.....	60
Figura 20 - Visualização das interações entre o ligante Moxidectina frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente.....	60
Figura 21 - Representação gráfica dos resultados obtidos por meio da técnica de Molecular Docking.....	61
Figura 22 - Visualização das interações entre o ligante C11286 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente.....	65
Figura 23 - Visualização das interações entre o ligante C9136 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente.....	66
Figura 24 - Visualização das interações entre o ligante C26318 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D,	

respectivamente.....	67
Figura 25 - Visualização das interações entre o ligante C8590 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente.....	67
Figura 26 - Visualização das interações entre o ligante C5064 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente.....	68
Figura 27 - Visualização das interações entre o ligante C11995 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente.....	69
Figura 28 - Visualização das interações entre o ligante C11172 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente.....	70
Figura 29 - Visualização das interações entre o ligante C27264 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente.....	70
Figura 30 - Visualização das interações entre o ligante C15812 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente.....	71
Figura 31 - Visualização das interações entre o ligante C19391 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente.....	72
Figura 32 - Visualização das interações entre o ligante C15139 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente.....	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados dos testes realizados com diferentes tamanhos de grid box, valores de afinidade e RMSD obtidos para as melhores poses.....	55
Tabela 2 - Resultados obtidos por meio do ancoramento de outros fármacos de referência selecionados frente ao modelo da Proteína GluCl.....	58
Tabela 3 - Resultados obtidos por meio do ancoramento dos ligantes frente ao modelo da Proteína GluCl.....	62
Tabela 4 - Predição de algumas propriedades físico-químicas dos ligantes.....	73
Tabela 5 - Identificação e caracterização dos candidatos a protótipos.....	76

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALA	Alanina
ARG	Arginina
ASN	Asparagina
ASP	Ácido Aspártico
ATP	Adenosina Trifosfato
CYS	Cisteína
DTN	Doenças Tropicais Negligenciadas
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GLN	Glutamina
GLU	Ácido Glutâmico
GLY	Glicina
GST	Glutathione S-Transferases
FDA	Food and Drug Administration
HIS	Histidina
ILE	Isoleucina
LEU	Leucina
LYS	Lisina
MET	Metionina
PHE	Fenilalanina
PRO	Prolina
Proteína GluCl	Proteína Transportadora de Íons Cloro Controlada por Glutamato
RMSD	Raiz do Desvio Quadrático Médio das Posições Atômicas
SER	Serina
TPSA	Área de Superfície Polar Topológica
THR	Treonina
TRP	Triptofano
TYR	Tirosina
VAL	Valina
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1	DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS.....	16
2.1.1	Nematódeos.....	18
2.2	IVERMECTINA.....	21
2.2.1	Proteínas transportadoras de íons Cloro.....	24
2.2.2	Mecanismos de resistência.....	26
2.3	COMPOSTOS DE ORIGEM NATURAL.....	29
2.3.1	Classificação de compostos de origem natural.....	31
2.4	BIOINFORMÁTICA ESTRUTURAL.....	33
2.4.1	Desenho Racional.....	34
2.4.2	Bancos de dados.....	36
2.4.3	<i>Molecular Docking</i>.....	38
3	JUSTIFICATIVA.....	43
4	OBJETIVOS.....	44
4.1	OBJETIVO GERAL.....	44
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	44
5	METODOLOGIA.....	45
5.1	SELEÇÃO E PREPARO DO MODELO DO ALVO MOLECULAR.....	45
5.2	DEFINIÇÃO DA REGIÃO DO SÍTIO ATIVO.....	46
5.3	SELEÇÃO E PREPARO DOS ARQUIVOS DE FÁRMACOS DE REFERÊNCIA.....	47
5.4	OBTENÇÃO E PREPARO DOS ARQUIVOS DE COMPOSTOS DE ORIGEM NATURAL.....	48
5.5	VALIDAÇÃO POR MEIO DE REDOCKING.....	49
5.6	<i>MOLECULAR DOCKING</i> DE OUTROS FÁRMACOS DE REFERÊNCIA E COMPOSTOS DE ORIGEM NATURAL.....	50
5.7	ANÁLISE DE RESULTADOS DA TÉCNICA DE <i>MOLECULAR DOCKING</i>	52
5.8	ANÁLISE DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS.....	54
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	55
6.1	VALIDAÇÃO DA TÉCNICA.....	55
6.2	<i>MOLECULAR DOCKING</i> DE OUTROS FÁRMACOS DE REFERÊNCIA.....	57
6.3	<i>MOLECULAR DOCKING</i> DOS COMPOSTOS DE ORIGEM NATURAL.....	61
6.4	ANÁLISE DAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E IDENTIFICAÇÃO DOS CANDIDATOS A PROTÓTIPOS.....	73
7	CONCLUSÃO.....	80
	REFERÊNCIAS.....	81
	APÊNDICES.....	94

1 INTRODUÇÃO

As doenças tropicais negligenciadas constituem um problema no cenário mundial, com prevalência do número de casos e a necessidade de adoção de estratégias para seu enfrentamento por parte dos órgãos de saúde (Brindley; Hotez; Kamhawi, 2025). Estas doenças afetam principalmente indivíduos que residem em países subdesenvolvidos ou que estão em estado de fragilidade econômica e sem acesso a condições básicas de saúde (Hudu *et al.*, 2024). Dentre as várias patologias representantes deste grupo estão aquelas originadas por parasitas, como a filariose, a oncocercose e a estrogiloidíase, infecções causadas por nematódeos e cuja primeira linha de tratamento consiste no fármaco Ivermectina (Kaur; Blavo; Parmar, 2024). Medicamentos que atuam por meio de um amplo espectro de ação constituem um ponto de partida relevante para o estudo de compostos ainda mais eficientes, seletivos e seguros, principalmente quando há problemas relacionados ao tratamento atual, como os mecanismos de resistência emergentes (Egbuna; Akram; Ifermeje, 2021).

A Ivermectina possui mecanismo de ação elucidado frente a um alvo molecular presente em nematódeos (Hailu *et al.*, 2020). Esta macromolécula consiste em uma proteína que realiza o transporte de íons Cloro através da membrana (Atif *et al.*, 2019). O fármaco, ao se ligar em uma região deste canal iônico, é capaz de ativá-lo e ocasionar consequências ao controle neuromuscular do parasita. O desequilíbrio no transporte de íons leva o patógeno a um estado de paralisia, o que ocasiona sua morte (Qian *et al.*, 2023). Porém, o surgimento de mecanismos de resistência frente à Ivermectina preocupa a comunidade científica. Estão incluídas as bombas de efluxo, as mutações genéticas e o surgimento de complexos enzimáticos que impedem o fármaco de atingir seu alvo molecular (Figueiredo *et al.*, 2018).

Durante a pandemia da COVID-19, a divulgação de informações sem respaldo científico e a disseminação de desinformação, trouxe à tona um debate científico emergente e preocupante (Islam *et al.*, 2020). Trata-se do uso irracional de medicamentos, um dos fatores que contribui de forma notável para o surgimento de mecanismos de resistência (Oliveira *et al.*, 2024). A Ivermectina foi um dos casos de uso irracional a partir da divulgação de informações falsas sobre seu uso para o tratamento de outras enfermidades diferentes daquela a qual este fármaco atua de forma efetiva (Barac *et al.*, 2022). Por este motivo, houve a intensificação dos estudos para a avaliação destes mecanismos de resistência e o desenvolvimento de estratégias para a identificação de compostos com atividade antiparasitária (Castillejos-López *et al.*, 2022).

Como fármaco semissintético, a Ivermectina é um dos resultados da identificação de

compostos de origem natural com potencial biológico (Crump, 2017). Estes compostos apresentam diversas vantagens que os tornam um ponto de partida interessante para o delineamento de novos fármacos (Newman; Cragg, 2020). São diversas classes metabólicas e organismos, microrganismos e plantas que originam produtos com estruturas químicas complexas (Rizvi *et al.*, 2022). Alinhar a busca por novos candidatos a protótipos a fármacos a partir de compostos de origem natural com metodologias que permitam seu estudo de forma prática e eficiente é fundamental para ampliar o arsenal terapêutico disponível (Atanasov *et al.*, 2021).

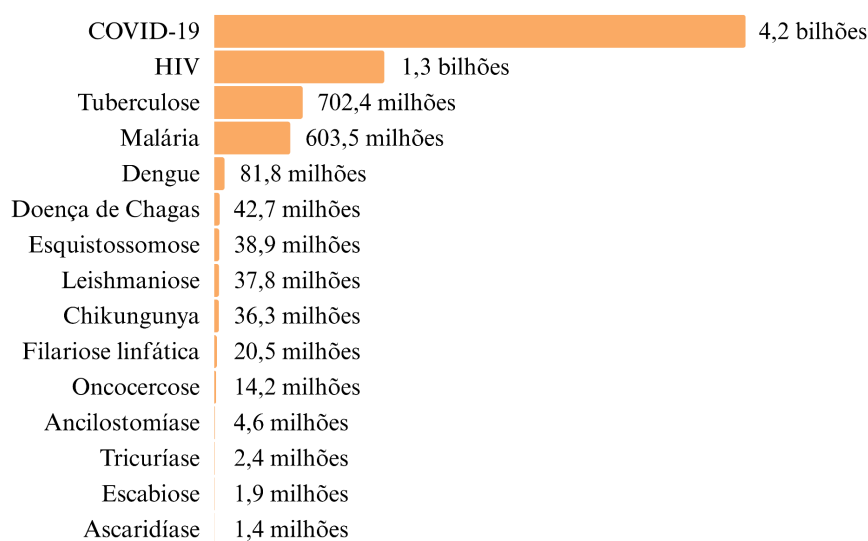
Uma das áreas mais estimulantes e que contribui significativamente para a triagem *in silico* de compostos e para o delineamento de fármacos consiste na Bioinformática Estrutural (Bunyat-Zada; Ross, 2023). Metodologias de simulação computacional constituem uma estratégia racional, prática, rápida e sustentável para a identificação de candidatos a protótipos de fármacos (Silva; Alves, 2024). A avaliação da afinidade de um ligante frente a um alvo molecular, pela técnica de *Molecular Docking*, pode ser utilizada com os mais variados objetivos (Aguiar; Camps, 2024). E aliado à infinidade de informações sobre macromoléculas e ligantes em bancos de dados biológicos, os estudos *in silico* são uma potente etapa para o desenho racional de fármacos (Kaisar *et al.*, 2022).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DOENÇAS TROPICAIS NEGLIGENCIADAS

Doenças Tropicais Negligenciadas (DTN) referem-se a um grupo diversificado de infecções que predominam em regiões tropicais e subtropicais, e afetam principalmente populações em áreas de baixa renda, com acesso limitado aos serviços de saúde (Brindley; Hotez; Kamhawi, 2025). Estas doenças são frequentemente esquecidas por instituições de pesquisa, indústrias farmacêuticas e programas de saúde pública, o que contribui para um ciclo de negligência que perpetua a pobreza e a vulnerabilidade social (Hudu *et al.*, 2024). O gráfico abaixo apresenta dados acerca do investimento em pesquisa e desenvolvimento de estratégias terapêuticas para o enfrentamento de DTN:

Figura 1 - Financiamento anual em pesquisa e desenvolvimento para o enfrentamento de doenças infecciosas, 2022



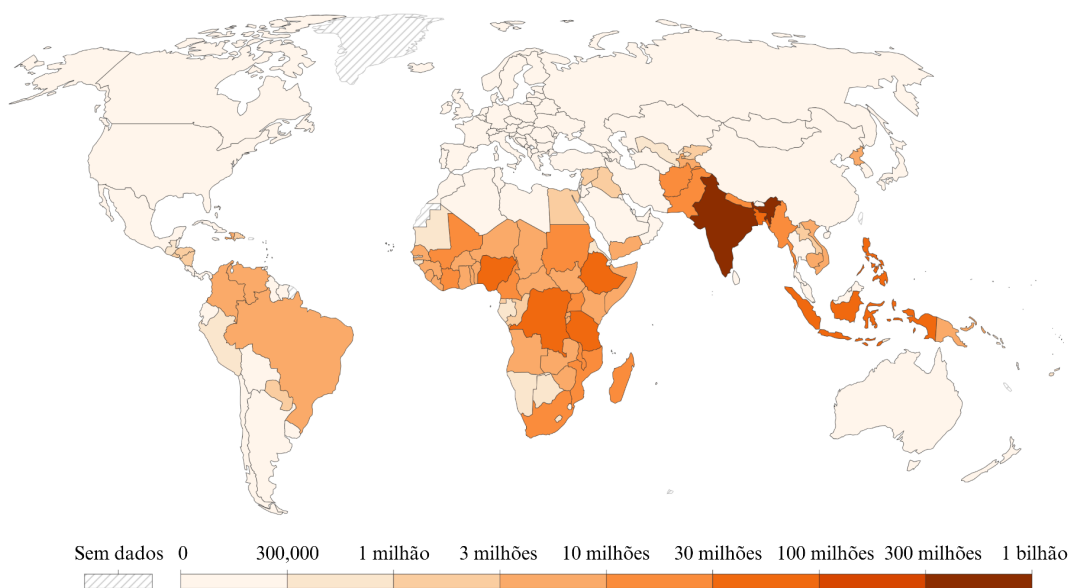
Fonte: Adaptado de dados disponíveis em relatório da WHO (2023).

Por meio do gráfico, é possível observar a distribuição desigual dos investimentos em pesquisa e desenvolvimento para diferentes doenças, com uma discrepância alarmante. Devido ao caráter urgente acerca da pandemia de COVID-19, um investimento massivo de 4,2 bilhões de dólares foi relatado, seguido por HIV (1,3 bilhões), Tuberculose (702,4 milhões) e Malária (603,5 milhões). Abaixo, permanecem com financiamentos drasticamente inferiores doenças como a Dengue (81,8 milhões), Doença de Chagas (42,7 milhões), Esquistossomose (38,9 milhões) e Leishmaniose (37,8 milhões), apesar de afetarem milhões de pessoas ao redor do mundo. A situação é ainda mais crítica para doenças como a

Ancilostomíase, Tricuríase, Escabiose e Ascaridíase, que recebem menos de 5 milhões cada, apesar de sua ampla disseminação em regiões de extrema pobreza (WHO, 2023). Uma característica interessante observada no gráfico consiste na presença de doenças causadas por parasitas em posições inferiores, dado o impacto social e epidemiológico que estas doenças representam para populações vulneráveis socioeconomicamente (Neevel *et al.*, 2024).

As DTN podem ser causadas por uma variedade de agentes, incluindo vírus, bactérias, protozoários e helmintos, e esta diversidade as torna um conjunto de doenças desafiadoras em termos de diagnóstico e controle (Folahan, 2023). Um fator importante associado a diversas patologias representantes deste grupo refere-se ao tratamento, no qual a maioria dos medicamentos e intervenções existentes foram desenvolvidos há várias décadas, o que evidencia uma necessidade urgente de atualização (Egbuna; Akram; Ifermeje, 2021). O mapa abaixo apresenta dados sobre a necessidade de tratamento para indivíduos que sofrem pela prevalência das DTN no cenário mundial:

Figura 2 - Número de pessoas que necessitam de tratamento contra DTN, 2010-2023



Fonte: Adaptado de dados disponíveis em relatório da WHO (2025).

Os dados destacam o número estimado de pessoas que necessitam de tratamento médico para DTN, entre os anos de 2010 e 2023. Esta informação mais recente disponibilizada pela Organização Mundial da Saúde constitui um eficiente indicador para a necessidade da busca de novos medicamentos para o enfrentamento destas doenças, além do foco principal no avanço das políticas públicas com este objetivo (WHO, 2025). De acordo com os dados, cerca de 1,5 bilhões de pessoas são afetadas pelas DTN em todo o mundo (Gyapong *et al.*, 2025).

Entre as DTN mais relevantes, causadas por diferentes agentes infecciosos, estão aquelas causadas por parasitas, como a Ascariíase, uma infecção causada pelo helminto *Ascaris lumbricoides*, e a Enterobiose, causada por *Enterobius vermicularis*, e constituem alguns dos principais exemplos de parasitoses que serão discutidas no próximo tópico (WHO, 2021). Estas doenças possuem características em comum, o que inclui o aumento do número de casos em países subdesenvolvidos e a vulnerabilidade socioeconômica como fatores condicionantes para sua prevalência.

2.1.1 Nematódeos

As parasitoses representam um conjunto diversificado de doenças infecciosas causadas por parasitas que variam desde infecções intestinais leves até patologias sistêmicas debilitantes (Kaminsky; Mäser, 2025). Estes parasitas, como protozoários, cestódeos, trematódeos e nematódeos, são transmitidos por vias diversas, como o contato fecal-oral, penetração cutânea e vetores hematófagos (Deiana *et al.*, 2024). Como subgrupo de DTN, estas infecções estão intimamente ligadas às condições precárias de saneamento básico, higiene e acesso à saúde (Rao *et al.*, 2023).

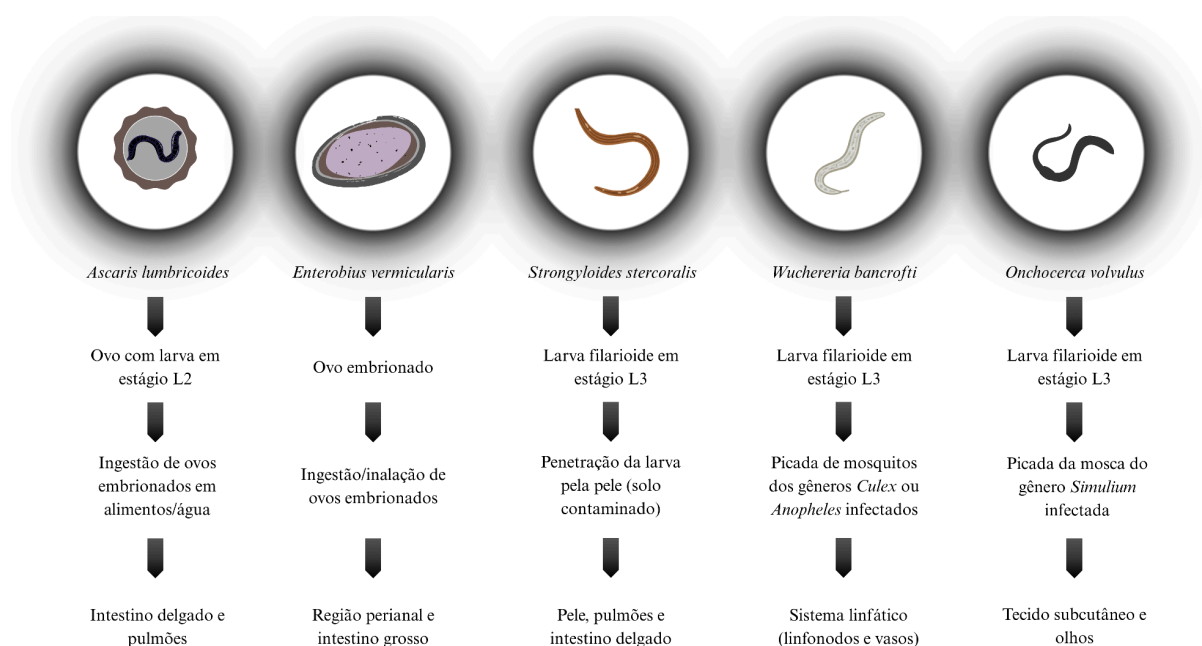
Pertencentes ao reino Animalia, filo Nematoda e classe Chromadorea, os parasitas das espécies *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Strongyloides stercoralis*, *Wuchereria bancrofti* e *Onchocerca volvulus* são os principais representantes de um grupo de invertebrados, amplamente distribuído na natureza, denominados nematódeos (Mokievsky *et al.*, 2024). Apesar de causarem doenças distintas e possuírem diferenças marcantes em seus ciclos de vida, os nematódeos compartilham diversos aspectos morfológicos, fisiológicos e evolutivos em virtude da sua origem comum (Hodda, 2022). Todos estes parasitas apresentam simetria bilateral, corpo não segmentado, revestimento externo com cutícula quitinosa resistente e sistema digestivo completo, com boca, intestino e ânus (Basyoni; Rizk, 2016). E são dióicos, ou seja, possuem sexos separados, e apresentam dimorfismo sexual, com fêmeas geralmente maiores que os machos (Mokievsky *et al.*, 2024).

O filo Nematoda é caracterizado por organismos pseudocelomados, característica que contribui para o transporte de nutrientes, já que estes vermes não possuem sistemas circulatório e respiratório, e realizam trocas gasosas por difusão através da cutícula. Possuem em comum o corpo cilíndrico, alongado e não segmentado (Geng *et al.*, 2022). Em relação a classe Chromadorea, suas características comuns incluem o esôfago musculoso e a presença de fendas excretoras laterais. Portanto, embora alguns destes parasitas pertençam a famílias diferentes, todos compartilham a mesma estrutura corporal básica e características funcionais

típicas dos nematódeos (Mokievsky *et al.*, 2024).

Os nematódeos compartilham o fato de serem parasitas humanos obrigatórios, ou seja, dependem do organismo humano para completar ao menos parte de seu ciclo biológico (Hodda, 2022). Porém, diferem em diversos aspectos, como forma infectante e método de transmissão, como pode ser observado na figura abaixo:

Figura 3 - Representação das formas infectantes de alguns nematódeos e suas principais diferenças acerca do ciclo biológico



Fonte: Elaborada pelo autor, a partir de dados de Mokievsky *et al.* (2024).

Na figura, podem ser observadas, na primeira linha, representações dos principais nematódeos citados anteriormente: *A. lumbricoides*, cuja forma infectante consiste em ovos contendo a larva em estágio L2; *E. vermicularis*, e sua forma infectante representada pelo ovo embrionado; e as espécies *S. stercoralis*, *W. bancrofti* e *O. volvulus*, que possuem a mesma designação referente à forma infectante, larvas filarioides em estágio L3 (Bohlmann, 2015). *A. lumbricoides* e *E. vermicularis* causam a Ascariíase e a Enterobiose, respectivamente, e são transmitidos pela via fecal-oral, por ingestão de ovos presentes em superfícies, alimentos ou água contaminados. Enquanto *S. stercoralis*, agente causador da Estrongiloidíase, é capaz de penetrar a pele do hospedeiro na forma de larva filarióide, a partir de solos contaminados com fezes humanas (Mokievsky *et al.*, 2024). E as espécies *W. bancrofti* e *O. volvulus* causam a Filariose e a Oncocercose, respectivamente, e dependem de vetores hematófagos para transmissão: mosquitos dos gêneros *Culex* e *Anopheles*, no caso da Filariose Linfática, e

moscas do gênero *Simulium*, no caso da Oncocercose (Bohlmann, 2015).

Apesar destas diferenças, todos têm em comum a capacidade de causar doenças crônicas debilitantes, muitas vezes assintomáticas nas fases iniciais, mas que podem evoluir para quadros severos se não tratados adequadamente (Hodda, 2022). Os sintomas variam de acordo com o parasita, mas geralmente incluem dor abdominal, náuseas, diarreia, febre e, em casos mais graves, obstrução intestinal ou linfática (Monteiro *et al.*, 2018). Em infecções graves e crônicas, especialmente em casos de respostas inflamatórias prolongadas ou parasitas que causam microfilaremia, no caso da Filariose, pode ocorrer aumento do baço, condição também denominada esplenomegalia (Setegn; Amare; Mihret, 2024). O fígado também é frequentemente afetado pela migração e colonização larval de certos nematódeos, como *A. lumbricoides* e *S. stercoralis*, que podem ocasionar abscessos hepáticos e hepatomegalia (Monteiro *et al.*, 2018). Durante a migração larval pelos pulmões, espécies causadoras da Ascaridíase e Estrongiloidíase podem causar a Síndrome de Loeffler, condição médica caracterizada pela presença de infiltrados pulmonares transitórios associados à eosinofilia no sangue periférico, uma consequência de reações do sistema imune à migração de formas larvais (Ozdemir, 2020). Além disso, efeitos cardíacos dos nematódeos geralmente estão associados a infecções sistêmicas ou complicações secundárias (Mishra *et al.*, 2023).

Diante das diferenças notáveis entre estes parasitas, o tratamento para as parasitoses que estes ocasionam é amplo. Entre os fármacos disponíveis, a Ivermectina tem um papel central no tratamento de três destes parasitas, *S. stercoralis*, *O. volvulus* e *W. bancrofti*, o que constitui uma estratégia essencial em campanhas de saúde pública em regiões endêmicas (Kaur; Blavo; Parmar, 2024). Outros medicamentos utilizados incluem o Albendazol e o Mebendazol, primeira escolha para o enfrentamento da Ascaridíase e da Enterobiose (Chai; Jung; Hong, 2021).

A interrupção do ciclo parasitário, desempenhada pelos tratamentos atualmente disponíveis, consiste em um mecanismo eficiente para o manejo destas doenças por se tratar de uma atividade parasitostática, ou seja, o parasita é eliminado em um determinado período de tempo, o que permite que o sistema imunológico atue e elimine de forma gradual os parasitas (Sulik *et al.*, 2023). Este efeito reduz os riscos de processos inflamatórios graves que seriam observados em um efeito parasiticida, mesmo que problemas relacionados aos fármacos atuais constituam um obstáculo, como o surgimento de mecanismos de resistência, que serão abordados posteriormente (Lluch-Galcerá *et al.*, 2022).

Diante da importância epidemiológica e clínica de doenças parasitárias, a análise dinâmica e a compreensão da origem e do mecanismo de ação de um fármaco com atividade

parasitostática, como a Ivermectina, consiste em um caminho estratégico para uma série de oportunidades.

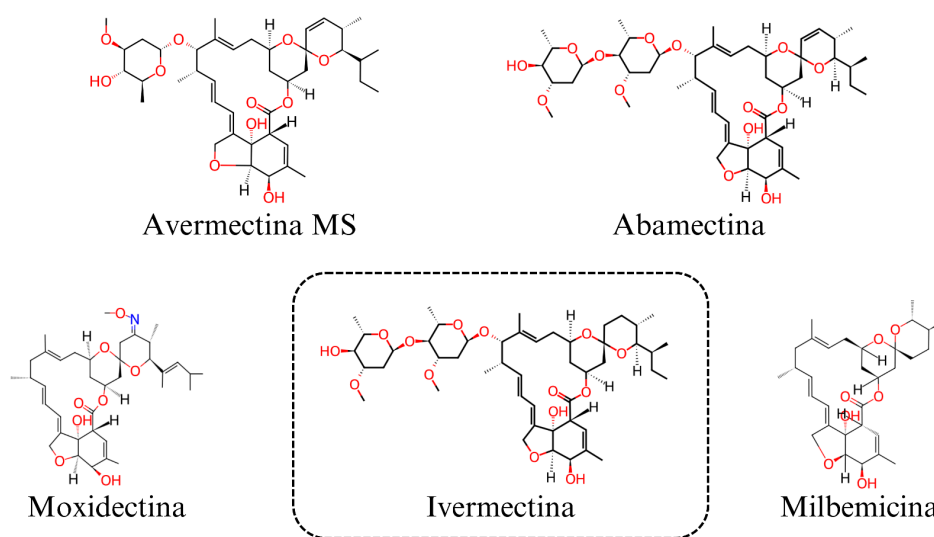
2.2 IVERMECTINA

A Ivermectina consiste em um fármaco amplamente utilizado na clínica humana e veterinária como primeira opção para enfrentar infecções parasitárias diversas, principalmente aquelas causadas por nematódeos, com foco nas doenças transmitidas por microfilárias, como a Oncocercose e a Estrongiloidíase, além de ser eficiente no tratamento da Filariose Linfática (Kaur; Blavo; Parmar, 2024). Em casos de Estrongiloidíase, a Ivermectina é um tratamento de escolha devido à sua alta eficácia frente a parasitas do gênero *Strongyloides* spp. (Hailu *et al.*, 2020). Apesar de não ser aprovado pelo órgão de Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos da América (da sigla em inglês “FDA”, que significa “Food and Drug Administration”) para o enfrentamento da Filariose, a Ivermectina é utilizada como primeira linha de tratamento em áreas endêmicas de Filariose Linfática com prevalência de casos de Oncocercose, com alta eficácia frente a microfilárias circulantes de *W. bancrofti* (Kaur; Blavo; Parmar, 2024).

Como um dos principais fármacos antiparasitários, a Ivermectina possui um histórico relevante por se tratar de um composto semissintético de origem natural (Sulik *et al.*, 2023). O fármaco foi descoberto na década de 1970 por meio de uma cepa da bactéria da espécie *Streptomyces avermitilis*, cuja amostra foi isolada do solo de uma região agrícola do Japão e foram analisadas substâncias produzidas a partir dela (Burg *et al.*, 1979). Por meio da identificação da atividade antiparasitária deste conjunto de substâncias, foi identificado um grupo de compostos que mais tarde foram denominados como avermectinas (Batiha *et al.*, 2020).

Em relação à sua estrutura química, a Ivermectina pertence ao grupo das lactonas macrocíclicas, pois possui um anel principal de 16 átomos de Carbono (Sulik *et al.*, 2023). Este anel inclui alguns átomos de Oxigênio que formam grupos éteres e um éster cíclico, e algumas ligações duplas ao redor do anel (Chen; Kubo, 2017). A figura a seguir apresenta algumas estruturas de lactonas macrocíclicas:

Figura 4 - Estruturas químicas de alguns representantes do grupo de lactonas macrocíclicas, um subgrupo das avermectinas



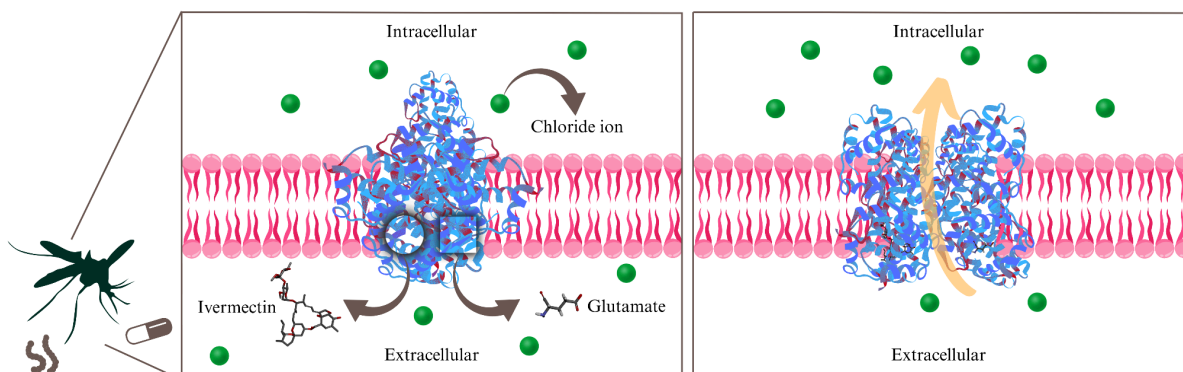
Fonte: Adaptado de Zdrzil *et al.* (2024).

A estrutura inicial corresponde ao esqueleto básico do subgrupo das avermectinas, também denominada Avermectina MS. Este consiste no ponto de partida para a síntese de medicamentos, como a Abamectina, utilizada na agropecuária como inseticida e na área veterinária como antiparasitário. A estrutura destacada consiste na Ivermectina, fármaco antiparasitário de uso na clínica humana (Chen; Kubo, 2017). Ao lado desta estrutura estão a Moxidectina, utilizada para uso humano e veterinário como antiparasitário, e a Milbemicina, de uso veterinário (Dong; Zhang, 2022). A Moxidectina é um dos análogos mais recentes da Ivermectina, com aprovação para uso em humanos. Um dos seus benefícios está no perfil de biodisponibilidade, pois a estrutura apresenta uma maior meia-vida e, portanto, uma atividade de duração mais longa. Isso permite que a Moxidectina seja o medicamento de escolha para formulações tópicas, por exemplo, além de contribuir significativamente no controle de doenças com alta carga parasitária, como nos casos de migração de microfilárias (Kaji *et al.*, 2022).

A estrutura química da Ivermectina também apresenta outros grupos funcionais além da cadeia principal, como açúcares na cadeia lateral e grupos metila (Chen; Kubo, 2017). Alguns destes grupos funcionais são essenciais para sua atividade farmacológica, também denominados grupos farmacofóricos, pois realizam interações com determinados resíduos de aminoácidos no sítio ativo de receptores biológicos específicos (Hibbs; Gouaux, 2011). Este conjunto de interações ocasiona a paralisia da estrutura muscular dos parasitas, o que interrompe seu metabolismo e sua capacidade de reprodução (Martin *et al.*, 2020).

Como citado anteriormente, a Ivermectina atinge diretamente um canal iônico denominado Proteína GluCl, cujo objetivo principal de ligação da Ivermectina consiste em um sítio alostérico (Atif *et al.*, 2019). Na imagem abaixo está ilustrada uma representação esquemática do mecanismo de ação deste fármaco frente a este alvo molecular:

Figura 5 - Representação do mecanismo de ação da Ivermectina frente a Proteína GluCl



Fonte: Elaborada pelo autor, a partir de dados de Batiha *et al.* (2024).

Como pode ser observado na figura acima, a Ivermectina é capaz de se ligar a um sítio alostérico da Proteína GluCl (representado por um círculo), ou seja, esta ligação não ocorre no sítio ativo principal do canal, mas em uma região distinta que modula a atividade do canal iônico, o que aumenta sua sensibilidade ao glutamato (Batiha *et al.*, 2024). Como resultado, o glutamato consegue se ligar com maior facilidade ao sítio ativo principal (representado por um quadrado). Esta ligação ocasiona a abertura do canal iônico e o influxo descontrolado de íons Cloro para o meio intracelular (Chen; Kubo, 2017). Na primeira etapa do esquema, há uma concentração de íons Cloro em equilíbrio entre os meios intra e extracelular, enquanto após a abertura do canal, há uma maior concentração destes íons no meio intracelular (Batiha *et al.*, 2024). Esta alteração impede a realização de contrações neuromusculares de forma regular, o que acarreta paralisia da musculatura e a consequente morte do parasita após um período de tempo em que este não é capaz de realizar funções vitais como se movimentar, alimentar e respirar (Atif *et al.*, 2019).

A Ivermectina também é utilizada no âmbito agropecuário, no controle de infestações de artrópodes, carrapatos e outros organismos invertebrados (Sulik *et al.*, 2023). Portanto, a atuação deste composto como agonista de canais iônicos consiste em um mecanismo interessante para o estudo com diversas finalidades além do tratamento de infecções parasitárias, pois outros organismos também compartilham este alvo molecular em comum (Martin *et al.*, 2021). Uma informação crucial para o estudo da Ivermectina e seu mecanismo de ação frente a este alvo molecular, compreende a presença da Proteína GluCl em

organismos invertebrados e sua inexistência em mamíferos, o que garante a toxicidade seletiva do fármaco e de compostos que atuem por este mesmo mecanismo (Chen; Kubo, 2017).

Após entender qual a sua origem e como este fármaco atua, é importante elucidar de maneira ampla algumas características importantes acerca do seu alvo molecular, a Proteína GluCl.

2.2.1 Proteínas transportadoras de íons Cloro

O transporte de íons entre o meio intracelular e extracelular garante a manutenção do caráter ácido ou básico, ou seja, do equilíbrio do pH nestes diferentes ambientes (Sheehan; Hebert; Keogh, 2022). Esta regulação permite a concentração adequada de espécies que atuam diretamente nas mais variadas funções celulares, o que garante o estado de homeostase (Bouyer *et al.*, 2025). Assim como no organismo humano, em parasitas estão presentes canais iônicos específicos que são responsáveis por esta tarefa (Lamassiaude *et al.*, 2022). É o caso das proteínas transportadoras de íons Cloro, que regulam a concentração de cofatores de acordo com a necessidade do organismo (Freeman; Grinstein; Orłowski, 2023).

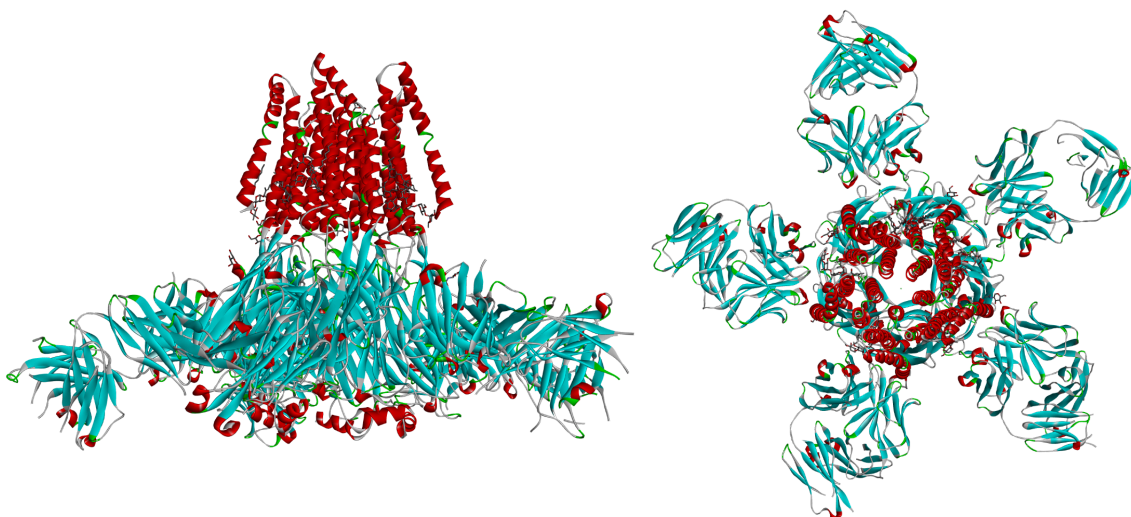
Íons Cloro atuam diretamente na regulação do pH e estão relacionados com funções neuromotoras e excitação celular, manutenção da pressão osmótica e ativação de enzimas digestivas (Marunaka, 2023). Em nematódeos, os canais de Cloro desempenham um papel importante na manutenção da função muscular, especialmente nos músculos lisos do intestino, pois são essenciais para o movimento peristáltico (Choudhary *et al.*, 2021). O movimento muscular nestas espécies é regulado por um equilíbrio iônico adequado, no qual os íons Cloro estão envolvidos em processos que incluem fluxo de água e regulação do pH intracelular. Quando ocorre um desequilíbrio na distribuição iônica, o potencial de membrana é alterado, o que pode gerar um fenômeno de hiperexcitação (Bouyer *et al.*, 2025). No caso do Cloro, um influxo excessivo destas espécies para o meio intracelular pode hiperpolarizar a célula, aumentando a sua carga negativa além do normal, o que interfere na resposta do parasita a estímulos e nas suas funções celulares. É o que acontece quando Proteínas GluCl são superestimuladas (Qian *et al.*, 2023).

As consequências no desequilíbrio de íons Cloro afetam a capacidade dos músculos do parasita em se contraírem de forma eficiente. A redução da motilidade em parasitas dificulta sua função de invadir células e outros tecidos, o que consiste em uma abordagem potencial para o desenvolvimento de fármacos antiparasitários (Lamassiaude *et al.*, 2021). Neste cenário, compostos que atuam frente a canais iônicos, alterando sua função positiva ou

negativamente, ocasionam a morte do parasita de forma gradual (Choudhary *et al.*, 2021). Um efeito parasiticida, ou seja, que ocasiona a morte instantânea do agente patológico pode levar a consequências, como o comprometimento de veias e artérias e processos inflamatórios graves decorrentes (Sulik *et al.*, 2023). Já um efeito parasitostático, como o desempenhado por agonistas que atuam frente a canais iônicos, constitui uma estratégia eficiente para a atuação de fármacos antiparasitários de forma mais segura (Lamassiaude *et al.*, 2021).

Estruturas tridimensionais de canais iônicos, como a Proteína GluCl, podem ser encontradas em bancos de dados como o Protein Data Bank (PDB) e os dados disponíveis permitem a identificação da região do sítio ativo no qual a Ivermectina atua (Burley *et al.*, 2025). Na estrutura de código PDB 3RHW, por exemplo, a região do sítio ativo está localizada a aproximadamente duas voltas nas hélices M1 e M3 e centra-se em uma única volta da hélice π entre os resíduos LEU217 e ILE222 em M1, conforme ocorre uma interação por ligação de Hidrogênio entre o Oxigênio carbonílico da cadeia principal de LEU218 e uma das hidroxilas terciárias da Ivermectina. Ocorrem também extensas interações hidrofóbicas e mais uma interação por ligação de Hidrogênio (Hibbs; Gouaux, 2011). A representação tridimensional de uma das estruturas disponíveis no banco de dados PDB pode ser visualizada abaixo:

Figura 6 - Modelo tridimensional de uma Proteína GluCl, de código PDB 3RHW



Fonte: Adaptado de Hibbs; Gouaux (2011).

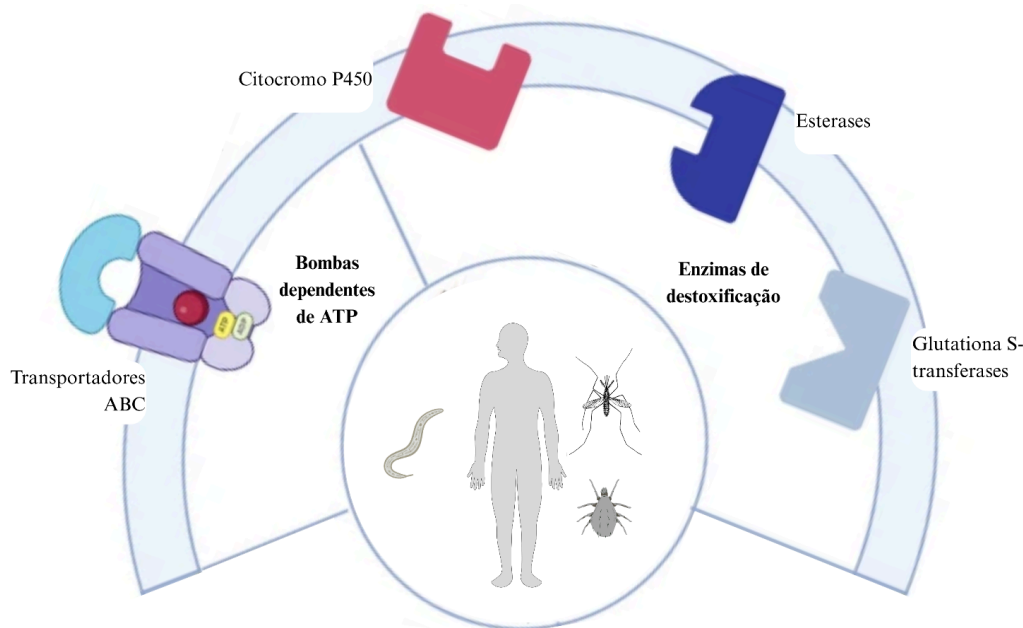
Quando há informações disponíveis sobre o mecanismo de ação de um fármaco, em específico os resíduos de aminoácidos com os quais o ligante deve interagir de forma a ocasionar algum efeito na macromolécula, ativando-a ou inibindo-a, é possível estabelecer os mais variados objetivos para a identificação de compostos que atuem frente a este alvo

(Cirinciani *et al.*, 2024). Estudos recentes apresentam uma ampla discussão a partir de ensaios de aferição das correntes pós-sinápticas ativadas diante de interações específicas com o fármaco Ivermectina (Atif *et al.*, 2019). Os resultados demonstram que este fármaco atua frente a este canal iônico com características similares aos dados discutidos anteriormente, o que justifica a utilização dos modelos previstos por estes estudiosos para a condução de estudos atuais para investigação da afinidade e das interações entre um ligante no sítio ativo desta macromolécula (Hibbs; Gouaux, 2011; Agu *et al.*, 2023). Com isso, é possível evidenciar a importância deste mecanismo de ação tão eficiente como uma oportunidade para a investigação de compostos que sejam capazes de interagir de forma ainda mais seletiva, e com isso, enfrentar problemas relacionados ao tratamento atual, como os mecanismos de resistência.

2.2.2 Mecanismos de resistência

Mecanismos de resistência são descritos para a Ivermectina desde o século passado, dada a importância do estudo das mais variadas atividades biológicas desempenhadas por este fármaco (Lluch-Galcerá *et al.*, 2022). Um dos fatores principais que acarretam a diminuição na sensibilidade de receptores moleculares ou afetam diretamente o caminho do medicamento até seu sítio ativo consiste no seu uso irracional (Ncube *et al.*, 2024). A Ivermectina é um medicamento comercializado com tarja vermelha, ou seja, não necessita da retenção da receita para sua dispensação. Mesmo que a recomendação do profissional da área da saúde seja exigida, a dispensação desse medicamento pode, muitas vezes, ser realizada de forma incoerente (Martin *et al.*, 2021). Durante a pandemia de COVID-2019, o uso irracional da Ivermectina e de outros medicamentos para o enfrentamento de outras patologias além daquelas às quais estes fármacos possuem atuação comprovada, ocorreu de forma agravante (Shafiee *et al.*, 2021). Associado à desinformação e à negligência da pesquisa científica, populações diversas ao redor do mundo foram vítimas do uso indiscriminado de medicamentos em busca de uma cura para o problema iminente (Islam *et al.*, 2020). Esta é uma discussão oportuna para a abordagem de mecanismos de resistência descritos anteriormente e nos últimos anos que, em conjunto, se tornaram questões latentes entre os estudiosos e profissionais da área da saúde e ciências (Castillejos-López *et al.*, 2023). Diferentes sistemas moleculares e celulares contribuem para a resistência frente a fármacos como a Ivermectina, e alguns dos alvos e processos biológicos podem ser observados no esquema a seguir:

Figura 7 - Esquema de mecanismos de resistência frente ao fármaco Ivermectina



Fonte: Adaptado de Furnival-Adams *et al.* (2024).

Na figura estão ilustrados alguns dos principais mecanismos de resistência descritos na literatura para o fármaco Ivermectina. São citadas as bombas dependentes de Adenosina Trifosfato (ATP), como os transportadores ABC, e enzimas de destoxificação, o que inclui o complexo enzimático Citocromo P450 (CYP450), enzimas esterases e a família de glutaciona S-transferases. Ao centro, podem ser observadas representações do organismo humano, parasita e ectoparasitas, pois estes mecanismos de ação podem estar presentes em diferentes organismos (Furnival-Adams *et al.*, 2024).

O complexo de Proteínas Transportadoras ABC (da sigla em inglês ABC, que significa “ATP-Binding Cassette”), representado principalmente pela família de glicoproteínas P, funcionam como bombas de efluxo para diversas substâncias estranhas e estão, portanto, relacionadas à resistência a múltiplos fármacos em células de mamíferos (Figueiredo *et al.*, 2018). A administração de fármacos que inibem diretamente estas proteínas pode elevar a eficácia de um fármaco antiparasitário, ou seja, em um fenômeno denominado sinergismo, a administração do medicamento Verapamil, por exemplo, que atua diretamente inibindo glicoproteínas P, impossibilita que esta subclasse proteica atue frente à Ivermectina e outros fármacos antiparasitários administrados em conjunto, permanecendo assim livres para chegar até seus alvos moleculares (Khangembam *et al.*, 2018). Alguns estudos evidenciam a relação entre a expressão gênica e a presença de glicoproteínas P em helmintos, o que estabelece um parâmetro de comparação eficiente para a análise de diferentes grupos de organismos

expostos ao fármaco. Além disso, os pesquisadores detectaram diferenças específicas relacionadas ao sexo em humanos na expressão gênica entre populações resistentes e suscetíveis, incluindo a regulação positiva constitutiva das glicoproteínas P, por meio do gene *pgp-11*, presente apenas em indivíduos do sexo masculino (Laing *et al.*, 2022). É importante ressaltar que o complexo proteico ABC está presente tanto em parasitas quanto em humanos, o que aumenta a capacidade destas entidades em diminuir a eficácia de fármacos, como a Ivermectina (Furnival-Adams *et al.*, 2024).

A administração de fármacos inibidores da CYP450 em associação com a Ivermectina, em comparação com a administração isolada do medicamento antiparasitário em concentrações adequadas para uso como inseticida frente a uma população de larvas da espécie *Culex larvae*, foi avaliada em estudos recentes. Os resultados obtidos corroboram com uma maior eficácia da Ivermectina em associação com inibidores da CYP450 (Nicolas *et al.*, 2021). Por outro lado, em humanos, os resultados também mostram interações entre a Ivermectina e o complexo enzimático CYP450, com formação de alguns metabólitos principais resultantes de reações de metil-hidroxilação, O-desmetilação e oxidação. A formação destes metabólitos está relacionada diretamente com uma maior eliminação do fármaco, cuja dose administrada não atua de forma integral no alvo molecular final, a Proteína GluCl (Furnival-Adams *et al.*, 2024). Estudos ainda mostram que a indução do complexo CYP450 por outros fármacos, como a Rifampicina, diminui consideravelmente a dose de eficácia da Ivermectina (Rendic, 2021).

Com relação às enzimas esterases, estas realizam a hidrólise de ligações éster, e atuam como agentes de destoxificação em vários organismos, inclusive ectoparasitas (Furnival-Adams *et al.*, 2024). Em populações resistentes à Ivermectina, observou-se uma superexpressão destas enzimas, o que contribui para a degradação do fármaco antes que ele possa atingir seu local de ação (Le Gall; Klafke; Torres, 2018). Genes que codificam esterases frequentemente apresentam duplicações genômicas em linhagens resistentes, o que contribui para a alta expressão (Nicolas *et al.*, 2021).

As enzimas Glutathione S-Transferases (GST) são uma família de proteínas relacionadas à fase II do metabolismo, amplamente distribuídas em eucariontes e procariontes, que desempenham um papel crítico na proteção do organismo por meio da catálise da conjugação de xenobióticos e outras substâncias com um grupo sulfidríla, tornando essas substâncias mais hidrofílicas e, conseqüentemente, mais fáceis de serem eliminadas do organismo (Furnival-Adams *et al.*, 2024). Uma das conclusões a partir de um estudo realizado com carrapatos da espécie *Rhipicephalus microplus* consiste na atividade das enzimas GST

como mediadoras de um mecanismo de resistência, onde a Ivermectina, um dos xenobióticos de escolha para tratamento frente a estes carrapatos, sofre conjugação e é facilmente eliminada do organismo (Ruiz-May *et al.*, 2022).

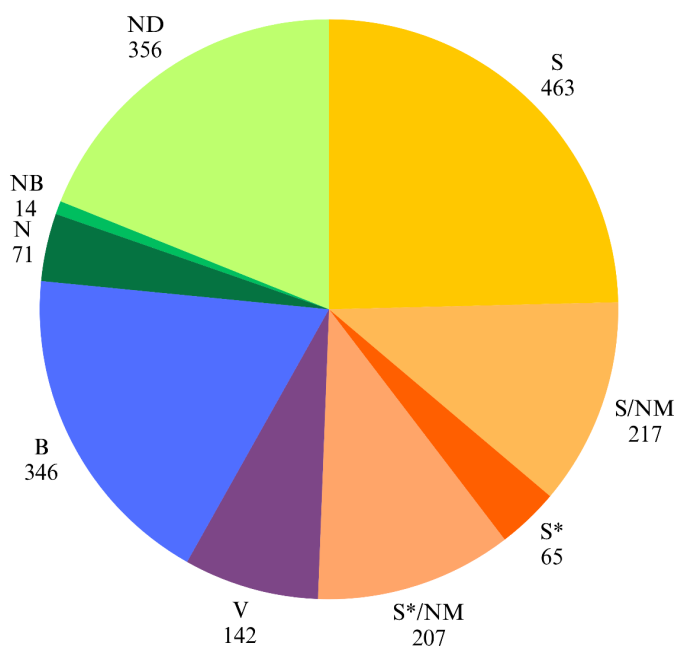
Portanto, o surgimento e a emergência de mecanismos de resistência evidenciam a necessidade da busca de compostos que atuem de forma mais seletiva frente a Proteína GluCl, dada sua função primordial para o parasita (Castillejos-López *et al.*, 2023). É necessário relatar o caráter urgente acerca da utilização irracional de fármacos em um contexto geral, o que acarreta a predisposição a alterações genéticas e consequentes modificações moleculares em receptores biológicos (Ncube *et al.*, 2024). Trata-se de apenas uma amostra desta situação que se torna cada vez mais crítica e, neste contexto, buscar oportunidades para descobrir compostos com atividade biológica mais eficiente e seletiva, representa uma estratégia relevante, como a utilização de compostos de origem natural como ponto de partida.

2.3 COMPOSTOS DE ORIGEM NATURAL

A medicina tradicional, ou terapia natural, consiste em uma área ampla de tratamentos baseados em conhecimentos e crenças da população (Wang *et al.*, 2024). Estas informações são passadas de geração a geração e incluem a utilização de substâncias provenientes de plantas, microrganismos ou do ambiente, além de técnicas físicas, como a massagem terapêutica, por exemplo (Rodrigues, 2025). São infinitas as possibilidades de utilização de produtos naturais, e a descoberta de metabólitos e compostos provenientes de plantas e organismos evolui a cada instante (Rizvi *et al.*, 2022).

Ao longo das últimas décadas, esta importância foi reafirmada por diversos estudos, como uma análise recente que destaca como os produtos naturais constituem fontes valiosas para o desenvolvimento de novos fármacos, seja por meio de compostos isolados diretamente da natureza ou por derivados sintéticos inspirados em estruturas de origem natural. De fato, uma proporção significativa dos medicamentos aprovados nesse período possui raízes diretas ou indiretas em produtos naturais, especialmente nas áreas de oncologia e doenças infecciosas. Entre os anos de 1981 e 2019, foram aprovados 1.881 novos agentes terapêuticos por órgãos oficiais, como o FDA (Newman; Cragg, 2020). A distribuição da origem destes fármacos pode ser observada na figura a seguir:

Figura 8 - Classificação dos fármacos aprovados entre os anos de 1981 e 2019



Fonte: Adaptado de Newman; Craig (2020).

De acordo com os dados distribuídos na figura acima, de um total de 1.881 novos fármacos aprovados neste período de tempo, 463 são totalmente sintéticos (sigla “S”), sem relação direta com produtos naturais; 356 são derivados semissintéticos de compostos naturais (sigla “ND”); 346 são produtos biológicos (sigla “B”), como anticorpos monoclonais e proteínas recombinantes; 217 são moléculas sintéticas miméticas (sigla “S/NM”), ou seja, cuja estrutura foi sintetizada com base em uma molécula de origem natural; 142 são vacinas aprovadas (sigla “V”); 65 são fármacos sintetizados cuja estrutura possui farmacóforos inspirados em estruturas naturais (sigla “S*”); 207 são um grupo de fármacos sintéticos a partir do mimetismo e utilização de farmacóforos de compostos de origem natural (por isso a união das siglas “S/NM*”); 71 são produtos naturais usados diretamente (sigla “N”); e 14 são preparações botânicas padronizadas usadas como fármacos (sigla “NB”). Diante dos dados, é possível observar que 930 (49,4%) dos fármacos aprovados têm origem direta ou indireta em compostos de origem natural (Newman; Cragg, 2020).

O estudo e a avaliação do potencial biológico de compostos de origem natural apresenta diversas vantagens como o custo, a disponibilidade e a diversidade biológica destas fontes. A possibilidade de encontrar compostos com eficácia biológica e menos efeitos adversos é estimulante (Wang *et al.*, 2024). Contudo, é preciso estar atento à sustentabilidade, ou seja, ao método pelo qual um produto natural será obtido de modo que seja possível renovar sua extração ou cultivo, o que garante a preservação ambiental (Rodrigues, 2025).

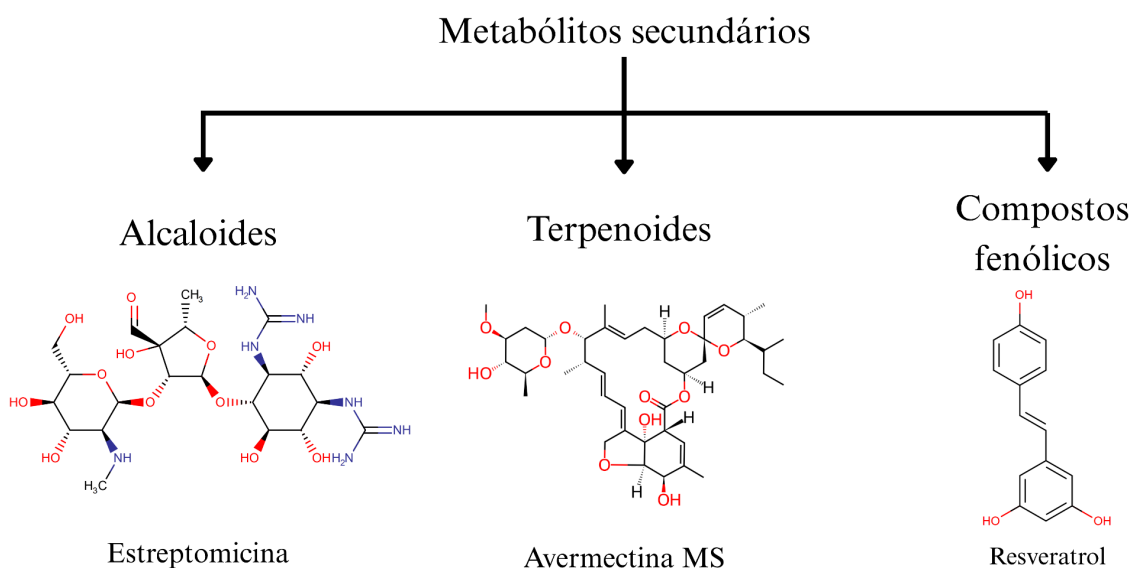
Além disso, a descoberta ou elucidação da atividade biológica de um produto natural, cuja origem está baseada em uma crença ou tradição, garante o que torna uma civilização única em seu entendimento acerca dos fenômenos da natureza (Atanasov *et al.*, 2021). Este processo contribui para a validação do saber popular e ancestral, bem como fornece à comunidade científica novas ferramentas e possibilidades para o desenvolvimento de terapias inovadoras e sustentáveis (Wang *et al.*, 2024).

Áreas como o combate a doenças infecto-contagiosas continuam a beneficiar-se amplamente da biodiversidade química encontrada na natureza (Newman; Cragg, 2020). Por isso, compreender como estes compostos são originados e como podem ser obtidos constitui uma oportunidade para a investigação de sua atividade biológica.

2.3.1 Classificação de compostos de origem natural

A classificação de produtos naturais compreende uma estratégia essencial na química de compostos bioativos, pois permite ao pesquisador compreender a origem, estrutura e função de moléculas de origem natural (Teneva; Denev, 2023). Tais substâncias também podem ser denominadas metabólitos secundários, pois estes compostos podem, muitas vezes, não estar diretamente relacionados à sobrevivência básica do organismo ou planta que o produz, mas exercem papéis cruciais em funções como defesa, comunicação e competição ecológica (Bano *et al.*, 2023). Microrganismos como bactérias, fungos e actinobactérias são fontes particularmente ricas destes compostos, ao lado das plantas (Aware *et al.*, 2022). Algumas das principais classes de compostos de origem natural incluem alcaloides, terpenoides e compostos fenólicos (Teneva; Denev, 2023). Cada uma destas categorias apresenta estruturas químicas específicas e propriedades biológicas relevantes, como pode ser observado na figura abaixo, e são amplamente investigadas por seu potencial terapêutico e farmacológico.

Figura 9 - Classificação de metabólitos secundários de acordo com sua estrutura química e exemplos



Fonte: Adaptado de Bano *et al.* (2023).

Alcaloides são compostos nitrogenados comumente encontrados em plantas, mas também produzidos por diversas bactérias e fungos (Leclerc; Fournier, 2024). Sua estrutura frequentemente inclui anéis heterocíclicos com átomos de Nitrogênio e são derivados de aminoácidos (Heinrich; Mah; Amiria, 2021). Na microbiologia, destacam-se alcaloides produzidos por bactérias do gênero *Streptomyces* e fungos do gênero *Penicillium*, que sintetizam compostos com atividade antimicrobiana, como a Estreptomicina e o Pyranonigrin F, respectivamente (Daley; Cordell, 2021). Os alcaloides representam, portanto, uma ponte entre a biodiversidade microbiana e a descoberta de novos fármacos (Teneva; Denev, 2023).

Terpenoides, são derivados de unidades do isopreno e formam uma das maiores classes de compostos naturais. Uma das principais características estruturais desta classe consiste na presença de grupos funcionais como éteres e álcoois (Ge *et al.*, 2022). Por exemplo, actinobactérias do gênero *Streptomyces* produzem compostos diversos, como o grupo das avermectinas citado anteriormente. A Avermectina MS, representada na figura 9, é um dos principais terpenoides produzidos por este gênero de bactérias, e compreende o ponto de partida para fármacos semissintéticos como a Ivermectina (Chen; Kubo, 2017). Essas substâncias desempenham papéis ecológicos importantes, como defesa contra predadores, e oferecem alto potencial farmacológico (Yang *et al.*, 2020).

Compostos fenólicos são amplamente distribuídos não só em vegetais, mas também entre fungos e bactérias, e sua estrutura química inclui, principalmente, a presença de grupos

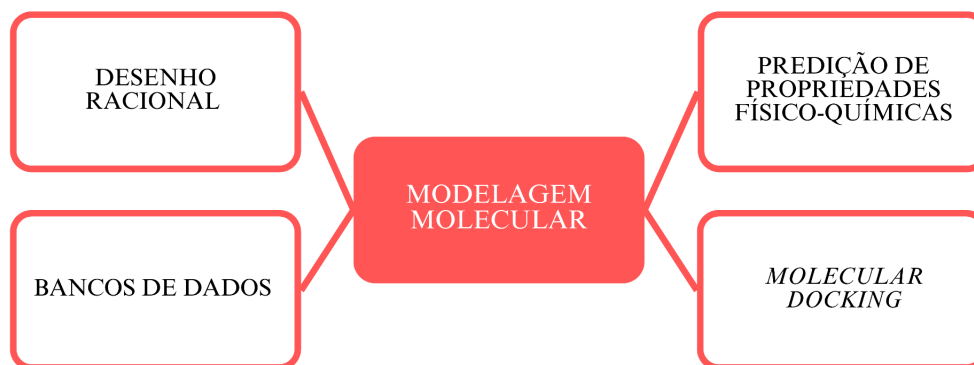
hidroxila e aromáticos (Teneva; Denev, 2023). Um estudo recente examinou uma quantidade elevada de metabólitos secundários, com foco em compostos fenólicos, produzidos por fungos endofíticos no território brasileiro. Este é apenas um exemplo das vantagens na utilização desta abordagem para a identificação de fontes naturais de compostos com potencial bioativo (Ribeiro *et al.*, 2021). Microrganismos muitas vezes são utilizados como fontes de nutracêuticos, como o fungo *Saccharomyces cerevisiae* e sua capacidade de produzir o potente antioxidante Resveratrol, por exemplo (Chrzanowski, 2020).

Em síntese, a diversidade estrutural e funcional dos produtos naturais, provenientes tanto de plantas quanto de microrganismos como bactérias e fungos, revela um vasto potencial para aplicações farmacológicas, industriais e biotecnológicas (Wang *et al.*, 2024). Contudo, diante da imensidão e complexidade desses metabólitos, surge a necessidade de ferramentas mais eficientes para sua análise e caracterização (Rizvi *et al.*, 2022). Neste contexto, a Bioinformática Estrutural surge como uma ferramenta essencial, ao empregar abordagens *in silico* que viabilizam a triagem virtual e a análise estrutural e funcional de moléculas com potencial bioativo, bem como a predição de propriedades físico-químicas, como será abordado a seguir.

2.4 BIOINFORMÁTICA ESTRUTURAL

A interdisciplinaridade permeia o âmbito científico de forma constante. Ao ingressar na graduação, o estudante possui a oportunidade de desenvolver pesquisa científica e usufruir de diversas áreas de conhecimento em um único projeto. Esta é uma das principais características da Bioinformática Estrutural, uma área de especialização sofisticada e estimulante (Mitra *et al.*, 2022). O estudo do genoma humano por um biólogo, a investigação de um novo medicamento por um farmacêutico ou químico e a criação de um algoritmo para avaliação de uma estrutura proteica por um cientista da computação são alguns exemplos de utilização da Bioinformática Estrutural. O conjunto de técnicas computacionais com estes objetivos é denominado Modelagem Molecular, e suas aplicações são as mais diversas (Bunyat-Zada; Ross, 2023). A figura abaixo apresenta algumas das ferramentas *in silico* amplamente utilizadas por usuários das mais variadas áreas:

Figura 10 - Esquema de algumas abordagens utilizadas na Modelagem Molecular



Fonte: Elaborada pelo autor, a partir de dados de Bunyat-Zada; Ross (2023).

Como campo de atuação para os mais variados profissionais, a Bioinformática Estrutural apresenta um conjunto de ferramentas computacionais em constante evolução. Com o objetivo de tornar as simulações virtuais o mais próximo possível do real, diversas técnicas contribuem com o objetivo comum de atingir este feito (Mitra *et al.*, 2022). O profissional pode projetar compostos com base em conhecimento estrutural, por meio do Desenho Racional; identificar e selecionar moléculas com base em informações disponíveis em bancos de dados; prever propriedades físico-químicas; e realizar o ancoramento entre um ligante no sítio ativo de um alvo molecular, por meio do *Molecular Docking* (Silva; Alves, 2024).

Entender os conceitos que são abordados nesta área e as aplicações decorrentes do uso de suas técnicas é o primeiro passo para aqueles que desejam usufruir da Bioinformática Estrutural. E com a experiência, exercê-la com o intuito de explorar os benefícios que a simulação virtual pode oferecer, de forma racional e conveniente.

2.4.1 Desenho Racional

Durante a concepção de um novo composto ou o estudo de uma biblioteca de moléculas com um objetivo em comum, é necessário estabelecer um caminho para a seleção das propriedades que serão avaliadas no processo. O conjunto de estratégias que buscam prever e avaliar as propriedades físico-químicas de um candidato a protótipo é denominado Planejamento ou Desenho Racional (Mozaffari *et al.*, 2025). E várias propriedades físico-químicas, que influenciam diretamente na farmacocinética e farmacodinâmica do ligante, podem ser consideradas como estratégias viáveis. Contudo, estes parâmetros devem contribuir de forma significativa para a justificativa do desenho desta molécula como um futuro fármaco (Batoool; Ahmad; Choi, 2019).

O caráter lipofílico de uma substância, por exemplo, é uma característica que impacta

diretamente na capacidade deste composto em permear membranas fosfolipídicas ou superfícies lipofílicas em geral, como a barreira hematoencefálica (Bergazin *et al.*, 2021). Se um fármaco precisa atravessar uma barreira de caráter lipofílico, um Coeficiente de Partição ($\log P$) elevado pode auxiliar nesta tarefa (Darlami; Sharma, 2024). O $\log P$ pode ser calculado pela seguinte equação:

$$\log P = \frac{[F.O.]}{[F.A.]} \quad (1)$$

Na equação 1, uma maior concentração na fase oleosa (F.O.) resulta em um maior $\log P$ e, portanto, um maior caráter lipofílico. O contrário é observado quando há uma concentração maior na fase aquosa (F.A.). Ao definir um alvo molecular, é ideal avaliar a lipofilicidade de um composto, principalmente quando se tratam de macromoléculas intracelulares. Esta discussão pode ser estendida para o aspecto da formulação do medicamento, após a grande maioria dos testes iniciais, onde serão avaliadas outras propriedades físico-químicas que, associadas ao $\log P$, garantem uma melhor absorção do fármaco no local ideal (Bergazin *et al.*, 2021).

A Área de Superfície Polar Topológica (TPSA) também consiste em um parâmetro a ser considerado durante o Desenho Racional, e representa a área ocupada pelos átomos polares de uma molécula, ou seja, aqueles que têm uma maior probabilidade de realizar interações por ligação de Hidrogênio (Argikar *et al.*, 2022). Portanto, o TPSA é uma importante medida para a avaliação da possibilidade de uma molécula interagir com solventes ou macromoléculas. O cálculo deste parâmetro ocorre de forma topológica, o que significa que apenas é considerada a presença destes átomos que podem realizar tais interações, e não é considerado o aspecto tridimensional da molécula (Kralj; Jukič; Bren, 2023). Sua unidade geralmente está relacionada com a medida da superfície, em Angstroms (Å). Como este parâmetro é diretamente influenciado pela polaridade da molécula, um valor de TPSA elevado, na maioria das vezes acima de 100 Å², indica um caráter mais hidrofílico e, portanto, uma menor facilidade para o composto em atravessar membranas lipofílicas (Argikar *et al.*, 2022). Com isso, este parâmetro é uma característica interessante a ser considerada ao se estudar novos candidatos a protótipos a compostos bioativos, de modo a selecionar aqueles que possuem uma maior probabilidade de permear membranas, ou não, a depender do objetivo do estudo (Möbitz, 2023).

A estrutura química de um composto influencia diretamente em sua capacidade de passar pelos processos de absorção, distribuição, metabolização e eliminação (Mozaffari *et*

al., 2025). Entre estas etapas farmacocinéticas, um ligante deve atingir um determinado alvo molecular ou um conjunto de macromoléculas, e realizar interações em uma região denominada sítio ativo. Esta etapa, denominada Farmacodinâmica, possui relação íntima com o arranjo de átomos e grupos funcionais do composto em ação (Kralj; Jukič; Bren, 2023). Um tamanho molecular adequado garante que esta substância encaixe da melhor forma possível na região do sítio ativo, o que a permite adquirir uma pose de maior estabilidade e consequente melhor afinidade pela macromolécula (Remko; Remková; Broer, 2016). A determinação do tamanho molecular adequado ou ideal para atingir este objetivo pode direcionar a busca de novos compostos bioativos, bem como a busca por moléculas com determinados grupos funcionais indispensáveis, também denominados farmacóforos, são alguns dos parâmetros a serem considerados durante o Desenho Racional (Batool; Ahmad; Choi, 2019).

Além disso, alguns estudiosos estabeleceram parâmetros ideais para o Desenho Racional. O conjunto de regras de Lipinski, também conhecido como a "Regra dos Cinco", por exemplo, são critérios desenvolvidos para avaliar o potencial de um composto para se tornar um fármaco de administração oral (Mullard, 2018). Propostas por Christopher Lipinski, em 1997, estas regras indicam que uma molécula tem um melhor perfil farmacológico se possuir uma massa molecular inferior a 500 g.mol^{-1} , um log P menor que 5, no máximo 5 doadores de ligação de Hidrogênio e 10 aceitadores de ligação de Hidrogênio (Lipinski *et al.*, 1997). Estas diretrizes são amplamente utilizadas no Desenho Racional de fármacos com o objetivo de estabelecer um filtro para seleção de compostos com propriedades físico-químicas adequadas à absorção oral, o que pode reduzir o tempo e os custos no desenvolvimento de novos medicamentos (Kralj; Jukič; Bren, 2023).

Estes são apenas alguns exemplos de propriedades físico-químicas que podem ser avaliadas durante o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos. A racionalização para o desenho de compostos com potencial biológico compreende uma etapa fundamental para os mais variados estudos, desde a simulação computacional até a formulação de um composto com atividade farmacológica já elucidada.

2.4.2 Bancos de dados

Os bancos de dados representam repositórios virtuais com o objetivo principal de armazenar e organizar informações referentes a estruturas tridimensionais obtidas por diferentes técnicas experimentais (Danielewski *et al.*, 2025). Com o avanço da descoberta de novas estruturas moleculares, estes sistemas constituem ferramentas importantes na educação

científica e tecnológica. Deste modo, é possível acessar, visualizar e obter as mais variadas informações referentes a uma molécula, como uma proteína, um fármaco, uma sequência genética ou uma via metabólica específica (Ma *et al.*, 2023). Por isso, na maioria dos bancos de dados disponíveis, as estruturas tridimensionais são acompanhadas de um artigo científico principal, com informações sobre a forma como a estrutura foi obtida experimentalmente, além de outras referências que evidenciam os dados que acompanham cada estrutura (Kaisar *et al.*, 2022).

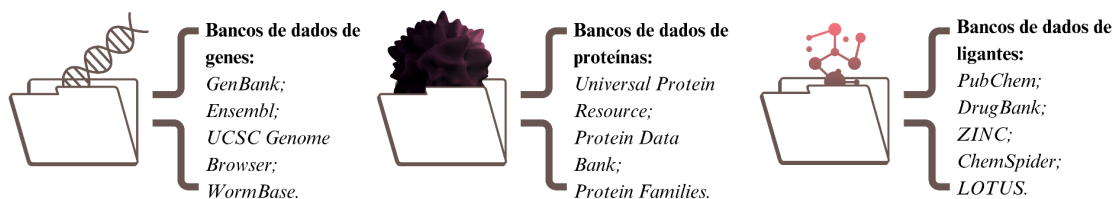
Os denominados Métodos baseados na Estrutura do Receptor (da sigla em inglês SBDD, que significa “Structure-Based Drug Design”) são um conjunto de habilidades desenvolvidas com o objetivo de facilitar a organização do número cada vez maior de estruturas moleculares de alta resolução (Batool; Ahmad; Choi, 2019). As estruturas são previstas geralmente por Cristalografia de Raios X ou Modelagem Molecular por Homologia, uma técnica computacional comparativa, mas outros métodos também utilizados com essa finalidade incluem a Ressonância Magnética Nuclear, a Microscopia Eletrônica 3D e a Difração de Microelétrons (Wodak *et al.*, 2023). Por meio das ferramentas computacionais em SBDD, podem ser visualizados compostos complexados aos seus alvos biológicos, o que contribui para o detalhamento das interações entre o ligante e o sítio ativo do alvo molecular. Por este motivo, as estruturas proteicas presentes em bancos de dados quase sempre estão acompanhadas de um ligante (Danielewski *et al.*, 2025).

O banco de dados responsável pelo início do planejamento de novos repositórios virtuais para armazenamento de dados biológicos foi o GenBank, que organiza todas as sequências genômicas já elucidadas (Sayers *et al.*, 2020). Este banco de dados abriu o caminho para o Projeto Genoma Humano (HGP), que permitiu o sequenciamento completo e a leitura do projeto genético (Nurk *et al.*, 2022). Para discutir os principais bancos de dados disponíveis, estes podem ser divididos de acordo com o conteúdo que disponibilizam para seus leitores e exploradores, o que inclui sequências de genes, proteínas ou enzimas e ligantes no geral (Sayers *et al.*, 2025).

Estruturas tridimensionais e sequências de aminoácidos de proteínas são a base do desenvolvimento de diversas técnicas de modelagem molecular (Bunyat-Zada; Ross, 2023). Estas estruturas podem ser obtidas em bancos de dados especializados que incluem anotações acerca das mais variadas informações sobre origem, genes relacionados, estruturas semelhantes e artigos publicados sobre a macromolécula (Danielewski *et al.*, 2025). O Protein Data Bank (PDB) é um dos bancos de dados mais famosos e acessados pela comunidade científica com este objetivo. Nele são armazenados dados primários de proteínas, como sua

sequência e métodos utilizados para a obtenção do modelo, e esta fonte também inclui um grande número de anotações sobre informações secundárias (Burley *et al.*, 2025). Bancos de dados que apresentam dados de outras moléculas como fármacos, derivados e outros ligantes compreendem, por exemplo, o PubChem, um banco de dados aberto do *National Institutes of Health* (NIH). Este trata-se de uma fonte de informações gratuita de compostos disponíveis comercialmente para triagem virtual, com mais de 119 milhões de compostos. O PubChem também possui diversas subseções que direcionam para bancos de dados especializados, como aqueles de origem natural ou sintética (Kim *et al.*, 2025). É o caso da subseção que direciona para substâncias depositadas no banco de dados secundário *The Natural Products Atlas*, fonte especializada em compostos naturais provenientes de microrganismos ou plantas (Santen *et al.*, 2021). A figura a seguir apresenta alguns exemplos de bancos de dados de acordo com as informações neles contidas:

Figura 11 - Exemplos de bancos de dados



Fonte: Elaborada pelo autor (2024).

Portanto, os bancos de dados compreendem uma estante virtual repleta de possibilidades para o desenvolvimento de pesquisa científica. Com a diversidade e o fácil acesso a estas coleções de estruturas, é possível utilizá-las com várias finalidades, o que está associado diretamente com técnicas de modelagem molecular, como o *Molecular Docking*.

2.4.3 *Molecular Docking*

A técnica de *Molecular Docking*, também denominada Ancoramento Molecular, é baseada no mecanismo de “chave-fechadura” relacionado ao reconhecimento molecular, e consiste em um método importante para a identificação, otimização e triagem de compostos e a análise de sua afinidade frente a um alvo molecular (Paggi; Pandit; Dror, 2024). Atualmente, o mecanismo “chave-fechadura” pode ser adaptado para um modelo mais dinâmico, denominado “mão e luva”, que engloba alterações conformacionais relevantes durante a relação fármaco-receptor (Zarnecka *et al.*, 2021) O *Molecular Docking* pode ser dividido em três tipos de abordagem: o ancoramento rígido, onde o ligante e o alvo molecular

interagem sem liberdade conformacional; o rígido-flexível, onde se estabelece uma liberdade conformacional para uma das partes, geralmente o ligante, que irá interagir no sítio ativo em diferentes conformações (também denominadas poses); e o flexível, onde o ligante e o alvo molecular possuem determinada liberdade conformacional durante o acoplamento (Aguiar; Camps, 2024). O ancoramento flexível é o mais interessante, pois os ligantes podem mudar sua forma para se ajustarem melhor ao local de ligação no receptor também flexível, embora seja uma abordagem mais intensiva em termos computacionais (Sahu *et al.*, 2024). Porém, o ancoramento rígido-flexível é eficiente para a análise da previsão da afinidade entre ligantes e macromoléculas e consiste em um método rápido e de fácil aprendizado para pesquisadores diversos, desde aqueles que não possuem nenhum conhecimento computacional e desejam obter previsões acerca de um complexo ligante-receptor (Vittorio *et al.*, 2024).

Um dos principais obstáculos para esta técnica de modelagem molecular trata-se da precisão das funções de pontuação, que devem atingir um equilíbrio delicado entre a eficiência computacional e a capacidade de replicar com precisão os complexos fenômenos físico-químicos que ocorrem no nível molecular (Li *et al.*, 2024). O resultado da técnica consiste em um valor previsto para a afinidade do ligante no sítio ativo do alvo molecular, também denominado função *score*, cuja unidade é kcal.mol⁻¹ (Torres *et al.*, 2019). Um dos principais softwares utilizados com esta finalidade, o AutoDock Vina, prevê um resultado a partir de uma fórmula que considera algumas variáveis:

$$\Delta G_{bind} = \Delta G_{vdW} + \Delta G_{hb} + \Delta G_{elec} + \Delta G_{solv} + \Delta G_{tor} \quad (2)$$

Na fórmula 2, ΔG_{vdW} representa um valor teórico de energia relacionado a interações de atração ou repulsão de Van der Waals; ΔG_{hb} representa interações por ligação de Hidrogênio; ΔG_{elec} refere-se a interações eletrostáticas; ΔG_{solv} representa as interações que ocorrem frente ao solvente, quando presente; ΔG_{tor} refere-se à entropia associada à flexibilidade do ligante, ou seja, à liberdade rotacional de suas ligações; e ΔG_{bind} que representa o resultado da soma destas variáveis, cuja unidade kcal.mol⁻¹ é mantida (Hill; Reilly, 2015). Este é um valor semelhante a energia livre de Gibbs calculado experimentalmente, porém obtido por meio de cálculos teóricos. Valores mais baixos de pontuações (uma energia menor) indicam interações mais favoráveis, ou seja, uma maior afinidade de ligação (Eberhardt *et al.*, 2021). Mas nem sempre a pose de melhor pontuação representa o modo de ligação observado experimentalmente. Por isso, adicionar critérios como a presença de interações-chave ou o ajuste dentro do sítio ativo pode levar a uma avaliação criteriosa das demais poses obtidas (Aguiar; Camps, 2024).

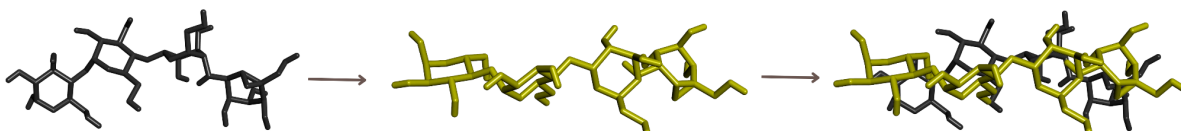
A preparação de ligantes e proteínas é um passo inicial crucial no processo de ancoramento molecular, garantindo que as estruturas moleculares estejam adequadas para simulações de acoplamento precisas e eficientes (HAO *et al.*, 2023). Os ligantes podem ser obtidos por meio de bancos de dados como PubChem, ou desenhados utilizando ferramentas de desenho químico estrutural, como o ChemSketch, se não estiverem disponíveis em bases de dados (Kim *et al.*, 2025; Miranda *et al.*, 2021). Uma vez obtida a estrutura do ligante, é importante otimizar sua geometria e calcular cargas parciais por meio de ferramentas de química computacional que realizam minimização de energia, ou seja, estabelecer sua conformação de menor energia e maior estabilidade, e cálculos de distribuição de cargas, como os softwares AutoDock Tools e OpenBabel (Forli *et al.*, 2016; O'Boyle *et al.*, 2011). Já as estruturas de proteínas são normalmente obtidas a partir de bancos de dados como o PDB (Burley *et al.*, 2025). Se a estrutura da macromolécula não estiver disponível, a Modelagem Molecular por Homologia pode ser a escolha para prever a estrutura tridimensional baseada em alvos semelhantes, desde que a sequência primária seja conhecida (Carpenter; Altman, 2024). A estrutura da macromolécula também necessita de otimização, o que inclui a remoção de moléculas de solvente, ligantes ou íons, desde que não sejam relevantes para o estudo de encaixe em questão. Além disso, átomos ou resíduos ausentes na estrutura precisam ser adicionados. Os estados de protonação dos resíduos ionizáveis devem ser ajustados e a estrutura do alvo é submetida a minimização de energia para aliviar quaisquer conflitos estéricos e estabilizar a estrutura (Forli *et al.*, 2016).

A identificação do sítio de ligação no ancoramento molecular é de suma importância pois será a região onde o ligante realizará as interações com o alvo, e tais interações definem a atividade biológica (Sahu *et al.*, 2024). Há a opção de não delimitar uma região para o acoplamento, um tipo de abordagem também chamado *Blinding Docking*, porém este apenas é um caminho de escolha quando não há informações disponíveis sobre o sítio ativo (Che; Zhang, 2025). Para garantir uma melhor eficiência do método, conhecer a região de ligação garante a concentração de recursos computacionais no local com maior probabilidade de interações (Aguiar; Camps, 2024).

Quando há um ligante de referência complexado junto do alvo, ou seja, que atua na região do sítio ativo desta macromolécula com base em dados experimentais, é possível realizar a validação do método por meio de uma etapa denominada *Redocking* (Sapundzhi; Popstoilov, 2022). O objetivo deste passo é determinar os parâmetros ideais capazes de prever uma posição para o ligante que seja a mais próxima possível daquela visualizada no modelo de origem (Mateev *et al.*, 2022). Na figura abaixo está representado um esquema das etapas

para avaliar a precisão desta técnica de reancoramento, onde é realizado o alinhamento entre a conformação obtida pelo acoplamento (em amarelo) em relação a pose inicial do ligante (em cinza).

Figura 12 - Sequência de etapas para a validação por meio da técnica de *Redocking*



Fonte: Elaborada pelo autor, a partir de dados de Sapundzhi; Popstoilov (2022).

Para determinar se a pose está próxima ou não da original, é possível calcular a Raiz do Desvio Quadrático Médio das Posições Atômicas (RMSD) (Sapundzhi; Popstoilov, 2022). O RMSD é calculado por meio da seguinte equação:

$$RMSD(A, B) = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |A_i - B_i|^2} \quad (3)$$

Na equação 3, A e B correspondem aos conjuntos de coordenadas de cada uma das estruturas que estão sendo analisadas no alinhamento; n é o número total de átomos considerados no alinhamento; a relação $|A_i - B_i|^2$ compreende a diferença entre as coordenadas dos átomos da estrutura A em relação à estrutura B ; a função $\frac{1}{n}$ é utilizada com o intuito de normalizar a média da diferença entre as coordenadas comparadas; e a raiz quadrada deste resultado possibilita a reversão da unidade das distâncias obtida, que está elevada ao quadrado a partir da diferença que evita que valores negativos cancelem os valores positivos, e permite a obtenção de um resultado final na unidade de distância inicial. No caso da distância entre duas estruturas de moléculas, a unidade do valor de RMSD obtido utiliza a unidade Angstroms (Å). Geralmente, um valor de RMSD próximo de 2.0 Å ou inferior a este valor é o objetivo deste alinhamento, o que gera uma posição próxima daquela de referência (Mateev *et al.*, 2022).

A técnica de *Molecular Docking* permite sua execução em pequena escala, na condução do acoplamento individual entre as estruturas de um ligante e um alvo molecular, mas também pode ser ampliada para estudos de larga escala (Bender *et al.*, 2021). A utilização de múltiplos núcleos de unidades de processamento reduz significativamente o tempo de cálculo, pois permite que o software execute vários cálculos simultaneamente

(Aguiar; Camps, 2024). Além disso, a execução de *scripts* simples pode automatizar o método e realizar o ancoramento de mais de um ligante frente a um ou mais alvos moleculares em sequência, com a obtenção de arquivos de saída que podem ser acessados ao final da técnica (Bender *et al.*, 2021). Este processo possui grande relevância na descoberta de novos fármacos e na delimitação de um caminho mais adequado para a identificação do potencial biológico de moléculas, na medida em que permite a triagem de milhares de compostos de uma única vez. Isso influencia diretamente na economia de recursos e tempo, já que os estudos que seriam realizados para um grande número de compostos podem ser direcionados para aqueles que obtiveram melhores previsões na simulação computacional (Agu *et al.*, 2023).

3 JUSTIFICATIVA

O presente estudo consiste em uma estratégia para a determinação de um grupo de candidatos a protótipos de fármacos antiparasitários, diante da relevância epidemiológica e clínica de infecções parasitárias e mecanismos de resistência emergentes enfrentados pelo tratamento atualmente disponível (Figueiredo *et al.*, 2018). Cerca de 1,5 bilhões de pessoas necessitam do acesso e de uma maior eficiência no tratamento para estas doenças (WHO, 2025). Este trabalho possui relevância por empregar esforços para a identificação de novos candidatos a fármacos antiparasitários, diante do baixo investimento por parte de órgãos governamentais e instituições privadas com este objetivo (WHO, 2023). Constitui ainda uma oportunidade a disponibilidade de informações disponíveis em bancos de dados de livre acesso acerca de modelos tridimensionais de estruturas referentes a Proteína GluCl, além de mais de 35.000 compostos de origem natural (Kim *et al.*, 2023; Santen *et al.*, 2021). Dentre as técnicas disponíveis na área de Bioinformática Estrutural, o *Molecular Docking* compreende uma metodologia prática e eficiente para a avaliação por meio de simulação computacional da afinidade de um ligante frente a um receptor em pequena e larga escala, e por este motivo, pode auxiliar na descoberta de compostos com potencial bioativo que atuem de forma mais eficiente, seletiva e segura (Agu *et al.*, 2023).

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a afinidade antiparasitária por meio de técnicas computacionais de compostos de origem natural frente a Proteína GluCl.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

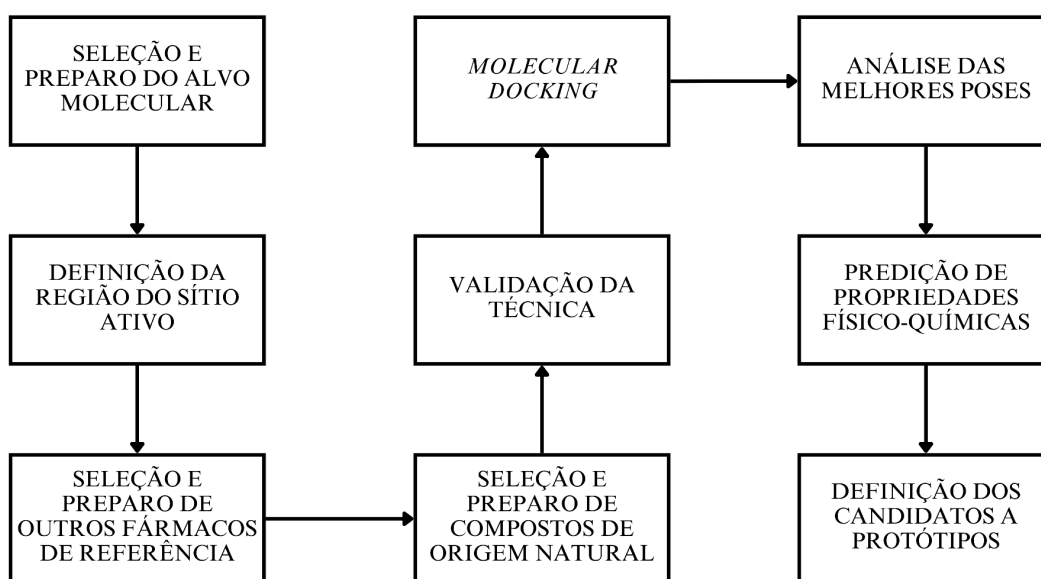
São objetivos específicos deste trabalho:

- a) explorar a disponibilidade de informações em bancos de dados de livre acesso;
- b) avaliar a afinidade de fármacos de referência e de compostos de origem natural frente ao alvo molecular;
- c) avaliar propriedades físico-químicas de fármacos de referência e dos compostos de origem natural selecionados;
- d) definir um grupo de candidatos a protótipos de fármacos antiparasitários com melhores resultados para as próximas etapas no desenvolvimento de um novo medicamento.

5 METODOLOGIA

Os estudos de modelagem molecular foram realizados por meio de simulações, cálculos e aplicações computacionais na rede de computadores e servidor instalados no Laboratório de Modelagem Molecular e Simulação Computacional (MolMod-CS) da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG). Abaixo pode ser visualizado um fluxograma geral das etapas realizadas neste trabalho:

Figura 13 - Fluxograma de etapas realizadas no trabalho



Fonte: Elaborada pelo autor (2024).

5.1 SELEÇÃO E PREPARO DO MODELO DO ALVO MOLECULAR

A seleção do alvo molecular foi realizada por meio da busca pelos termos “Glutamate-gated chloride channel” e “Ivermectin” no banco de dados Protein Data Bank (PDB) (Burley *et al.*, 2025). Dos resultados obtidos, foi considerado em primeiro lugar a presença do ligante Ivermectina complexado com o receptor, de modo a estabelecê-lo como um composto de referência a partir de dados experimentais e, em segundo lugar, a resolução do modelo cristalográfico para definir a melhor estrutura do biomarcador para condução dos testes (Apêndice A). A busca foi realizada inicialmente na data de 19 de novembro de 2023, novamente em 28 de maio de 2024 e mais uma vez em 21 de fevereiro de 2025, para verificar a disponibilidade de novos modelos depositados e definir o alvo molecular para início dos testes *in silico*.

O modelo da Proteína GluCl de código PDB 3RHW foi selecionado por apresentar uma melhor resolução que os demais modelos disponíveis no banco de dados (3.26 Å), como

também pode ser observado no Apêndice A (Hibbs; Gouaux, 2011). A estrutura tridimensional do biomarcador cocrystalizada com o fármaco de referência, a Ivermectina, contribuiu para a realização da etapa de validação por *Redocking* e na análise comparativa dos resultados dos ancoramentos obtidos com os compostos de origem natural testados nas próximas etapas, como será discutido adiante.

Para a etapa de preparo do alvo molecular, foram utilizadas as plataformas PlayMolecule e a versão 1.5.6 do software AutoDock Tools (ADT) (Martínez-Rosell; Giorgino; de Fabritiis, 2017; Forli *et al.*, 2016). Foi obtido o arquivo da proteína cocrystalizada com o ligante por meio do banco de dados PDB, no formato .PDB, cujo código de identificação é 3RHW (Hibbs; Gouaux, 2011).

Em um primeiro momento, foi realizada a protonação da estrutura em pH fisiológico de 7,4 pela plataforma PlayMolecule, na subseção “ProteinPrepare” (Apêndice B) (Martínez-Rosell; Giorgino; de Fabritiis, 2017). Em seguida, foi realizada a leitura do arquivo por meio do software ADT, e deletadas moléculas de água, íons e cofatores que não influenciam diretamente na interação fármaco-receptor, por não estarem próximos do sítio de interação. Em seguida, também foi deletado o ligante Ivermectina, para preparo apenas da estrutura da macromolécula. Então foram adicionados átomos de Hidrogênio para completar a estrutura, pois podem haver perdas destes átomos no processo de cristalografia. Para garantir que essa perda não permaneceu, foi realizada uma etapa de verificação de átomos perdidos. Diante de um resultado positivo, o reparo foi concluído com a otimização da estrutura. Por último, foram adicionadas cargas de Kollman, um processo importante para aproximar a energia envolvida nos orbitais eletrônicos. O arquivo então foi salvo com a extensão .PDBQT (Forli *et al.*, 2016). Os processos de preparo do modelo da Proteína GluCl podem ser visualizados no Apêndice C.

5.2 DEFINIÇÃO DA REGIÃO DO SÍTIO ATIVO

Para definir a região do sítio ativo, foi ajustado um campo de força denominado *grid box*, por meio da plataforma ADT. O arquivo obtido para a estrutura de código PDB 3RHW, em formato .PDB, foi lido novamente por meio do software ADT e o *grid box* definido de acordo com a região onde o ligante Ivermectina estava presente. As coordenadas utilizadas foram $x = -6.47$, $y = 99.032$ e $z = 40.286$, enquanto o volume variou de acordo com o número de ancoramentos realizados, como apresentado no Apêndice D. O arquivo com as informações do sítio ativo foi salvo na pasta com o arquivo do alvo molecular preparado anteriormente (Hibbs; Gouaux, 2011; Forli *et al.*, 2016). O arquivo “3RHW.txt” inicial

apresentou as seguintes informações:

```
center_x = -6.47  
center_y = 99.032  
center_z = 40.286  
size_x = 25  
size_y = 25  
size_z = 25  
energy_range = 4  
exhaustiveness = 8
```

Nas primeiras linhas estão as coordenadas dos eixos x, y e z da região do sítio ativo; está também documentado o tamanho do *grid box* (neste caso, um tamanho inicial de 25x25x25 Å, que variou de acordo com outros testes iniciais realizados na busca dos melhores parâmetros); e valores padrão de faixa de energia (4, um valor estipulado, em kcal.mol⁻¹, para considerar as conformações mais favoráveis durante a análise) e exaustividade (8, que define um limite de busca para as melhores conformações do ligante). A partir deste arquivo, é possível delimitar o local e estabelecer condições ideais para a busca das melhores poses do ligante no sítio ativo proposto. A variação do *grid box* é uma estratégia interessante para delimitar esta busca e encontrar melhores resultados para um ligante de referência (Forli *et al.*, 2016).

5.3 SELEÇÃO E PREPARO DOS ARQUIVOS DE FÁRMACOS DE REFERÊNCIA

O principal fármaco de referência, o ligante Ivermectina, foi preparado por meio da leitura do arquivo .PDB, obtido a partir da estrutura depositada no banco de dados PDB (sob código de identificação 3RHW), no software ADT. Para isso, foi realizada a deleção de toda a estrutura proteica, exceto do ligante de referência presente no modelo. A estrutura do ligante foi então minimizada e o arquivo foi salvo com a extensão .PDBQT (Hibbs; Gouaux, 2011; Forli *et al.*, 2016).

Além do fármaco Ivermectina, que estava cocrystalizado com o alvo molecular previamente selecionado, foram definidos outros ligantes de referência que apresentam mecanismo de ação semelhante. A busca foi realizada na base de literatura PubMed (Sayers *et al.*, 2025), com utilização dos termos “Glutamate-gated chloride channel” e “Ivermectin” para a busca (Apêndice E). Na próxima etapa foi realizada a leitura dos resumos dos artigos encontrados e selecionados aqueles que discutiam ou apresentavam resultados acerca da

atividade agonista frente ao biomarcador, a Proteína GluCl. Diante disso, foram selecionados os fármacos: Ácido Nodulispórico, Doxiciclina, Levamisol, Milbemicina A3, Milbemicina A4 e Moxidectina. O intuito desta etapa é definir mais compostos que atuam frente ao alvo molecular proposto e possam auxiliar na comparação dos resultados. As estruturas para tais compostos foram obtidas por meio do banco de dados PubChem (Kim *et al.*, 2025), com coordenadas 3D e em formato .SDF, e convertidos pelo software OpenBabel (O'Boyle *et al.*, 2011), para o formato .PDBQT. Após salvar o arquivo .SDF, intitulado “outros_referencia.sdf”, uma linha de comando foi operada no sistema Linux para execução do software:

```
obabel outros_referencia.sdf -O molecule_%.pdbqt -m
```

Com o programa OpenBabel instalado na máquina, é possível utilizar o comando acima para executar uma conversão de arquivos. Primeiro, o termo “obabel” para executá-lo; em seguida, o nome do arquivo de entrada a ser convertido (“outros_referencia.sdf”); o termo “-O” que define o comando para gerar um arquivo de saída; “molecule_%.pdbqt”, que será o nome de cada arquivo gerado, onde o “%” será substituído pelo número da estrutura (1, 2, ..., 6); e o termo “-m” que define para o programa que realize a leitura e conversão de cada molécula no arquivo de entrada como uma entidade separada. O resultado são os arquivos de cada molécula, em formato .PDBQT, extensão necessária para execução do ancoramento (Bender *et al.*, 2021; O'Boyle *et al.*, 2011).

Em seguida, foi realizado o *Molecular Docking* frente ao modelo do biomarcador, técnica que será discutida posteriormente, para definição dos ligantes aptos a serem considerados como referência para a análise comparativa.

5.4 OBTENÇÃO E PREPARO DOS ARQUIVOS DE COMPOSTOS DE ORIGEM NATURAL

Os arquivos dos compostos de origem natural foram obtidos a partir do mecanismo de busca no banco de dados de ligantes PubChem (Kim *et al.*, 2023). Neste banco de dados, há uma subseção disponível proveniente de um banco de dados especializado, o The Natural Products Atlas (Santen *et al.*, 2021). Está disponível a opção de salvar os arquivos das estruturas com coordenadas 3D no formato .SDF, com um total de 36.399 compostos. No Apêndice F pode ser observada a interface do banco de dados e o processo de obtenção das estruturas.

As estruturas dos compostos foram salvas e convertidas para o formato .PDBQT por

meio do software OpenBabel, com a utilização do seguinte comando:

```
obabel compostos_teste.sdf -O C_%.pdbqt -m
```

O comando apresenta o termo para executar o software (“obabel”); o nome do arquivo de entrada (“compostos_teste.sdf”); o indicativo de geração do arquivo de saída (“-O”); o nome de cada arquivo de saída convertido e sua extensão essencial para realização do *Molecular Docking* (“C_%.pdbqt”); e o termo “-m” para produção de um arquivo para cada molécula contida no arquivo de entrada. Os arquivos de saída foram então salvos em uma pasta para condução do ancoramento (Bender *et al.*, 2021; O’Boyle *et al.*, 2011).

5.5 VALIDAÇÃO POR MEIO DE *REDOCKING*

Diante da presença do agonista alostérico cocrystalizado com o alvo molecular, a validação pode ser realizada como uma primeira etapa por meio da técnica de *Redocking*, na qual foi estabelecido o objetivo de reproduzir o modo de ligação original presente na estrutura cristalográfica escolhida, utilizando a proteína-alvo já preparada e o composto agonista, que também foi preparado e minimizado (Forli *et al.*, 2016). Realizar uma etapa inicial de *Redocking* auxiliou também na ambientação e aprendizado dos programas a serem utilizados em larga escala nos próximos testes, desta vez com condução de ancoramentos individuais para cada complexo ligante-receptor (Mateev *et al.*, 2022).

Foi realizado então o ancoramento rígido-flexível por meio do software AutoDock Vina, versão 1.1.2 (Eberhardt *et al.*, 2021). Em um único diretório, foram salvos os arquivos “3RHW.pdbqt” (o modelo do alvo molecular previamente preparado), “IVM.pdbqt” (o arquivo do ligante) e “3RHW.txt” (o arquivo com as coordenadas e tamanho da região do sítio ativo). O AutoDock Vina pode ser executado via terminal, após acessar a pasta que contém os arquivos para o ancoramento, por meio do seguinte comando:

```
vina --receptor 3RHW.pdbqt --ligand IVM.pdbqt --config 3RHW.txt --log log.txt --out poses_3RHW_IVM.pdbqt
```

Onde, “vina” é o comando para execução do software; “--receptor” deve anteceder o nome do arquivo do modelo do alvo molecular; “--ligand” antecede o nome do arquivo do ligante a ser ancorado; “--config” antecede o nome do arquivo com as informações do *grid box*; “--log” direciona para o nome do arquivo de saída do primeiro resultado a ser obtido, onde estarão os valores da função *score* calculados; e “--out”, que antecede o último arquivo gerado, em formato .PDBQT, que constitui a estrutura tridimensional das poses previstas pelo

ancoramento (Forli *et al.*, 2016). A execução do comando para o primeiro ancoramento realizado pode ser visualizada no Apêndice G. Em seguida foram variados o tamanho do *grid box* para determinação de melhores condições de referência.

Com relação à análise dos resultados obtidos, foi utilizado o software BIOVIA Discovery Studio Visualizer, versão 25.1.0.24284, para analisar as interações entre o ligante e o modelo do alvo molecular (Baroroh *et al.*, 2023). Foi realizado o alinhamento dos ligantes (a estrutura da Ivermectina proveniente do modelo tridimensional de código PDB 3RHW e a melhor pose obtida por cada ancoramento) e o cálculo da Raiz do Desvio Quadrático Médio das Posições Atômicas (RMSD) em cada alinhamento. Um resultado de RMSD próximo de 2.0 Å foi estabelecido como o ideal (Mateev *et al.*, 2022).

5.6 MOLECULAR DOCKING DE OUTROS FÁRMACOS DE REFERÊNCIA E COMPOSTOS DE ORIGEM NATURAL

Com os parâmetros ideais definidos por meio da validação por *Redocking*, foi realizado o ancoramento dos outros fármacos selecionados e a triagem virtual das 36.399 moléculas de compostos de origem natyral obtidas em bancos de dados, cujas estruturas foram preparadas pelo software OpenBabel (O'Boyle *et al.*, 2011). O arquivo com as informações do *grid box* foi fixado com os seguintes dados:

```
center_x = -6.47  
center_y = 99.032  
center_z = 40.286  
size_x = 18  
size_y = 18  
size_z = 18  
energy_range = 4  
exhaustiveness = 8  
seed = -1228791920
```

Onde foram mantidas as coordenadas estabelecidas na etapa de definição do sítio ativo e os parâmetros de faixa de energia e exaustão do método (Forli *et al.*, 2016). Foi definido o volume do *grid box* para 18.000 Å³ (18x18x18), e adicionado o valor de semente obtido no ancoramento de referência, ou seja, aquele onde foram obtidos os melhores resultados entre a Ivermectina frente ao modelo da Proteína GluCl, que será apresentado no próximo tópico. Este arquivo, nomeado “3RHW.txt”, foi salvo e mantido no diretório para condução dos

próximos testes.

Para execução do ancoramento de um grande número de ligantes, é possível executar um *script* por meio de linguagem Bash que contenha os comandos necessários para a execução do *Molecular Docking* dos compostos em sequência (Bender *et al.*, 2021). Para isso, foi estabelecido o seguinte *script*, intitulado “vina.sh”:

```
#!/bin/bash

# rodar o AutoDock Vina de vários receptores
# contra vários ligantes

for rec in $(ls ./receptores/*.pdbqt)
do
  prot=$(basename $rec .pdbqt)
  for lig in $(ls ./ligantes/*.pdbqt)
  do
    mol=$(basename $lig .pdbqt)
    out="./out/${prot}-${mol}.pdbqt"
    log="./log/${prot}-${mol}.log"
    echo "Realizando o docking de $prot com $mol"
    vina --receptor $rec --ligand $lig --config ./grid/${prot}.txt --out $out --log
    $log
  done
done

exit
```

Onde estão as linhas de comandos com mesmo objetivo para um ancoramento individual realizado anteriormente, porém de modo a automatizar o processo para vários ligantes com um ou vários receptores, cujos arquivos estão separados em pastas em um único diretório. Para executar este *script*, foi criado um diretório de nome “3RHW” e criadas subpastas neste ambiente, sendo elas: “receptores”, na qual está o arquivo do modelo do alvo molecular (“3RHW.pdbqt”); “ligantes”, no qual estão as estruturas dos outros fármacos de referência e os 36.399 arquivos das moléculas de produtos naturais preparados em formato

.PDBQT; “grid”, onde está o arquivo “3RHW.txt” com as informações da região do sítio ativo e adicionado o valor da semente obtido na etapa de validação por *Redocking* (-1228791920); as pastas para obtenção dos arquivos de saída, “log” e “out”, onde serão gerados e armazenados os arquivos em formato .LOG e .PDBQT; e o *script* “vina.sh” descrito anteriormente, que é executado por meio do seguinte comando via terminal:

```
./vina.sh
```

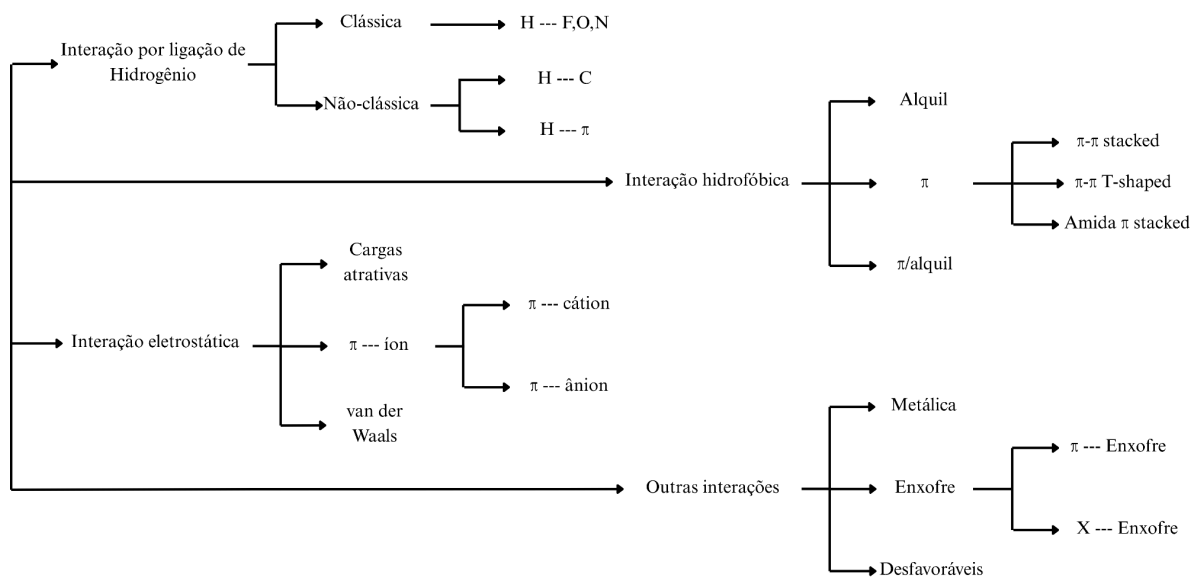
Ao executar o comando, o software AutoDock Vina inicia o ancoramento entre os ligantes e o(s) alvo(s) disponível (is) (Bender *et al.*, 2021). Neste caso, foi realizado o ancoramento rígido-flexível entre os 36.405 ligantes frente ao modelo da Proteína GluCl, diante dos parâmetros definidos no arquivo do *grid box* previamente preparado. No Apêndice H pode ser visualizada a execução da técnica.

5.7 ANÁLISE DE RESULTADOS DA TÉCNICA DE *MOLECULAR DOCKING*

Os resultados dos ancoramentos foram analisados por meio da plataforma BIOVIA Discovery Studio, versão 25.1.0.24284 (Baroroh *et al.*, 2023). Para realizar a leitura dos arquivos das melhores poses, as estruturas resultantes para cada um dos compostos foram convertidas do formato .PDBQT para o formato .PDB, cuja extensão permite a visualização e edição na plataforma BIOVIA Discovery Studio. Esta conversão foi executada com auxílio do software Pymol, versão 3.0.3 (Yuan; Chan; Hu, 2017).

Ao realizar a leitura do arquivo de um complexo ligante-receptor na plataforma BIOVIA Discovery Studio, uma série de ferramentas estão disponíveis para visualização e otimização das estruturas (Baroroh *et al.*, 2023). Por meio da plataforma de livre acesso, foram obtidas imagens em formato tridimensional e diagramas de interações em formato bidimensional das poses dos compostos na região do sítio ativo do receptor. No esquema abaixo podem ser visualizados os tipos de interações previstas pela plataforma:

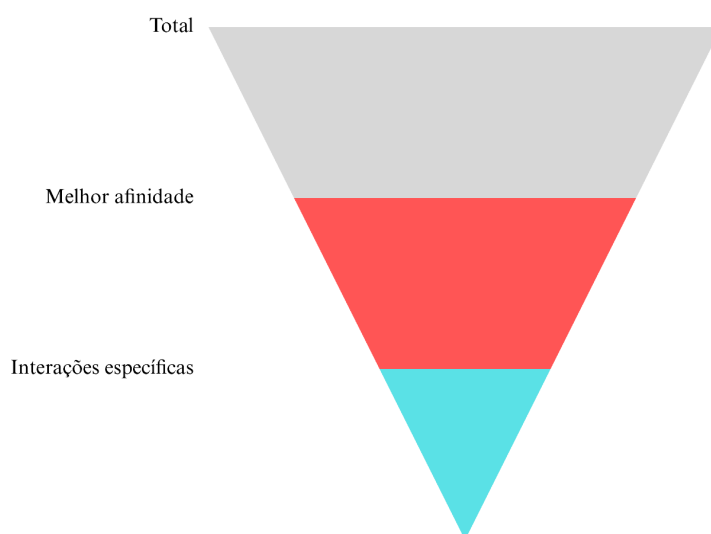
Figura 14 - Esquema de interações previstas pela plataforma BIOVIA Discovery Studio



Fonte: Elaborada pelo autor, a partir de dados de Baroroh *et al.* (2023).

Os principais tipos de interações previstas pela plataforma incluem: interações por ligação de Hidrogênio clássicas e não-clássicas, interações hidrofóbicas convencionais, interações eletrostáticas (iônicas e Van der Waals) e outros tipos de interações, como metálica, com o átomo de Enxofre e desfavoráveis (o que inclui efeito estérico, repulsão de cargas, choque entre aceitador e doador de interações de Hidrogênio ou de coordenação ou repulsão entre metais). Estas interações foram utilizadas como um dos critérios de seleção dos melhores candidatos a protótipos, como apresentado no esquema abaixo:

Figura 15 - Filtragem dos resultados para definição dos melhores candidatos a protótipos



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Como apresentado no esquema acima, do total de compostos de origem natural analisados, um grupo inicial de moléculas que obtiveram afinidade melhor que o principal fármaco de referência, a Ivermectina, foram selecionados. Deste grupo, um subgrupo de compostos que realizaram interações, independente do tipo de interação, com o resíduo de aminoácido LEU218, um dos principais descritos no artigo do modelo de código 3RHW (Hibbs; Gouaux, 2011), foram selecionados. E por fim, deste subgrupo, aqueles compostos que realizaram especificamente interação por ligação de Hidrogênio, observada para os fármacos de referência analisados no início da técnica; foram finalmente definidos como os melhores candidatos a protótipos de fármacos antiparasitários.

5.8 ANÁLISE DE PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

Esta etapa do estudo foi conduzida na plataforma ADMETlab 3.0 (Fu *et al.*, 2024). Foi realizada a adição da sequência SMILES dos ligantes no mecanismo de busca e previstos a Massa Molecular (em g.mol^{-1}), o Coeficiente de Partição ($\log P$), a Área da Superfície Polar Topológica (TPSA, em Å^2), interações com subfamílias do complexo Citocromo P450 (CYP450) e violações às Regras de Lipinski, de cada composto avaliado, para discussão de parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos (Kralj; Jukič; Bren, 2023; Lipinski *et al.*, 1997).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 VALIDAÇÃO DA TÉCNICA

Abaixo são apresentados os resultados dos primeiros ancoramentos, com objetivo de encontrar a pose mais semelhante à conformação do ligante Ivermectina cocristalizado com o alvo molecular (Burley *et al.*, 2025; Hibbs; Gouaux, 2011). Para isso, inicialmente, foram variados os tamanhos do *grid box*, e mantidas as coordenadas da região do sítio ativo. Os valores de afinidade obtidos possuem uma relação direta com a variação do tamanho da região selecionada, já que há mais possibilidades de interações com os resíduos de aminoácidos da proteína (Forli *et al.*, 2016). A diminuição do tamanho do *grid box* pode limitar a condução de testes com moléculas de tamanho molecular elevado (Sahu *et al.*, 2024). Por este motivo, o critério inicial de elegibilidade da melhor pose foi o RMSD, obtido por meio do alinhamento entre os ligantes (Sapundzhi; Popstoilov, 2022).

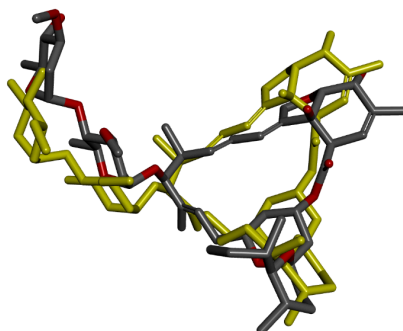
Tabela 1 - Resultados dos testes realizados com diferentes tamanhos de *grid box*, valores de afinidade e RMSD obtidos para as melhores poses

Docking	Volume do <i>grid box</i> (10³ Å)	Afinidade (kcal.mol⁻¹)	RMSD (Å)
Teste 1	50x50x50	-6,2	14,6372
Teste 2	40x40x40	-6,4	20,4029
Teste 3	30x30x30	-6,1	4,3751
Teste 4	25x25x25	-6,1	4,4811
Teste 5	24x24x24	-6,1	4,4539
Teste 6	23x23x23	-6,0	4,4003
Teste 7	22x22x22	-6,1	2,6132
Teste 8	21x21x21	-6,0	2,8671
Teste 9	20x20x20	-5,5	2,1552
Teste 10	19x19x19	-5,6	2,1480
Teste 11	18x18x18	-6,0	2,0841
Teste 12	17x17x17	-6,0	2,2520
Teste 13	16x16x16	-4,8	3,1142

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

O alinhamento para a sobreposição da molécula de Ivermectina cocristalizada com o alvo molecular e a melhor pose entre os testes realizados pode ser visualizado abaixo:

Figura 16 - Alinhamento entre o ligante Ivermectina e o Teste 11, por meio do qual foi obtido o melhor valor de RMSD



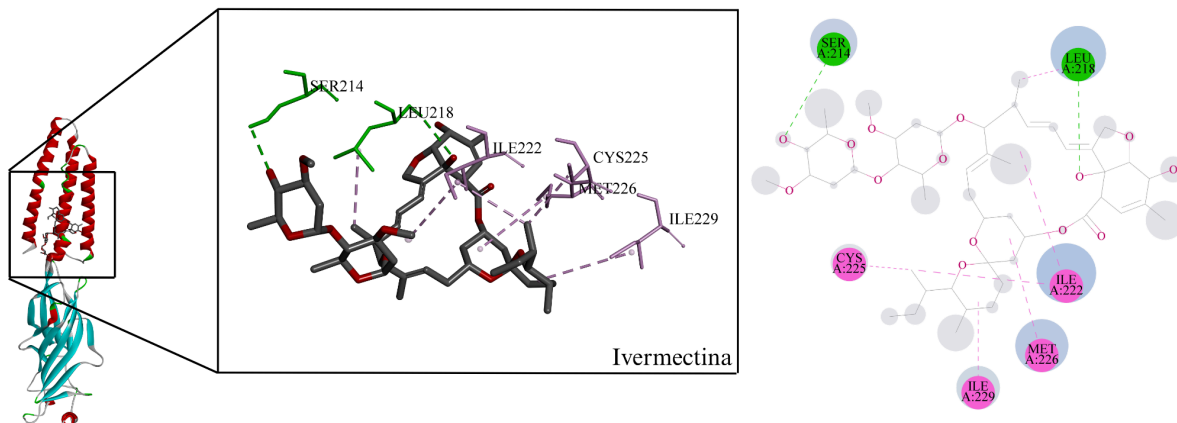
Fonte: Elaborada pelo autor (2024).

Legenda: Em amarelo, a estrutura do fármaco Ivermectina que está cocristalizado com o alvo molecular de código PDB 3RHW; e em cinza e vermelho, a melhor pose, obtida no Teste 11.

A análise dos parâmetros utilizados para realização do Teste 11 são pontos interessantes a serem destacados. Nos testes anteriores, onde o *grid box* era maior, os valores de RMSD não foram satisfatórios. Ao delimitar melhor a região do sítio ativo, foi possível obter um valor mais próximo do ideal (2,0 Å) (Mateev *et al.*, 2022). A próxima estratégia, com o objetivo de aperfeiçoar os resultados, seria diminuir o tamanho do *grid box*, mas isso resultou em uma diminuição da liberdade conformacional da molécula do ligante, o que pode afetar a realização de interações cruciais (Sahu *et al.*, 2024). Os resultados descritos na tabela para os Testes 12 e 13 demonstram este obstáculo, diante de um aumento do valor de RMSD a partir dos ancoramentos. Por isso, o Teste 11 foi escolhido como o melhor resultado.

Após a comparação dos valores de RMSD, foram analisadas as interações no sítio ativo, e o Teste 11 apresentou bons resultados. Na figura abaixo está a visualização da representação 3D e por meio de um diagrama bidimensional das interações previstas no Teste 11, entre a Ivermectina e os resíduos de aminoácidos no sítio ativo do alvo proposto:

Figura 17 - Visualização das interações entre o ligante Ivermectina frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Legenda: Em verde estão representadas as interações por ligação de Hidrogênio; e em rosa, interações hidrofóbicas.

Por meio da etapa de validação e com a utilização das condições pré-estabelecidas para a condução da técnica de *Molecular Docking*, foi prevista uma interação por ligação de Hidrogênio entre a hidroxila terciária da Ivermectina e o resíduo de aminoácido LEU218, além de uma segunda interação por ligação de Hidrogênio e algumas interações hidrofóbicas, ambas descritas no artigo de referência do modelo tridimensional da macromolécula (Hibbs; Gouaux, 2011). Com isso, este resultado foi estabelecido como referência para a análise comparativa com os próximos testes.

6.2 MOLECULAR DOCKING DE OUTROS FÁRMACOS DE REFERÊNCIA

Após a validação por *Redocking*, foi realizado o *Molecular Docking* sob as mesmas condições, desta vez para outros compostos de referência que também atuam frente à Proteína GluCl. Para isso, foram avaliadas a função *score* (em kcal.mol⁻¹) e as interações previstas por meio do ancoramento rígido-flexível. A tabela abaixo apresenta os resultados acerca do *score* e a descrição das interações previstas, da Ivermectina na primeira linha, para fins de análise comparativa com os demais resultados, e dos outros fármacos de referência avaliados:

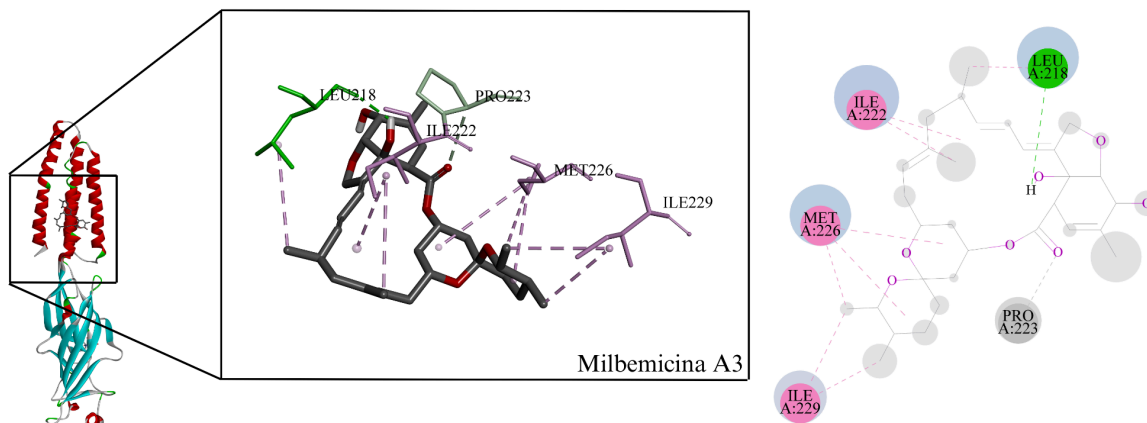
Tabela 2 - Resultados obtidos por meio do ancoramento de outros fármacos de referência selecionados frente ao modelo da Proteína GluCl

Fármaco	Afinidade (kcal.mol ⁻¹)	Interações por ligação de H	Interações hidrofóbicas	Outras interações
Ivermectina	-6,0	SER214 e LEU218	LEU218, ILE222, CYS225, MET226 e ILE229 (Alquil)	-
Ácido Nodulispórico	-4,9	-	LEU218, PRO223, MET226 e LEU227 (Alquil)	ILE222 (π -Sigma) e MET226 (π -Enxofre)
Doxiciclina	-4,6	GLN219	-	PHE215 (H-C) e LEU218 (π -Sigma)
Levamisol	-3,5	-	LEU218 e PRO223 (Alquil)	-
Milbemicina A3	-6,2	LEU218	LEU218, ILE222, MET226 e ILE229 (Alquil)	PRO223 (H-C)
Milbemicina A4	-6,4	LEU218	LEU218, ILE222, PRO223, MET226 e ILE229 (Alquil)	PRO223 (H-C)
Moxidectina	-6,4	LEU218 e GLN219	PHE215, LEU218 e MET226 (Alquil); PRO223 (Alquil e π -Alquil)	-

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Por meio dos resultados obtidos, foram selecionados 3 dos outros fármacos de referência avaliados. O primeiro, a Milbemicina A3, por apresentar um *score* de -6,2 kcal.mol⁻¹, um valor próximo e melhor ao previsto para a Ivermectina (-6,0 kcal.mol⁻¹), e realizar uma interação por ligação de Hidrogênio principal com o resíduo de aminoácido LEU218. As interações previstas para este composto podem ser visualizadas na figura abaixo:

Figura 18 - Visualização das interações entre o ligante Milbemicina A3 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente



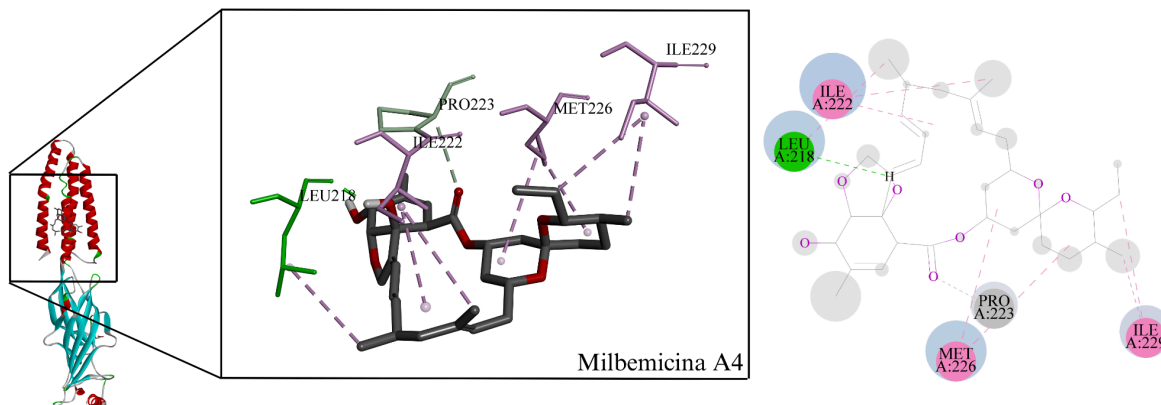
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Legenda: Em verde está representada uma interação por ligação de Hidrogênio clássica; em rosa, interações hidrofóbicas; e em cinza, uma interação por ligação de Hidrogênio não-clássica com Carbono.

Além disso, a Milbemicina A3 realizou interações hidrofóbicas com os resíduos LEU218, ILE222, MET226 e ILE229, também semelhante à Ivermectina. Foi prevista ainda uma interação por ligação de Hidrogênio não-clássica com átomos de Carbono frente ao resíduo PRO223, que não ocorreu com a Ivermectina, mas pode constituir uma interação peculiar para este composto, o que é interessante a ser considerado na avaliação de outras moléculas.

O análogo Milbemicina A4 foi o segundo fármaco de referência selecionado, pois este apresentou um *score* de $-6,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$, ainda melhor que a Ivermectina e o seu análogo anteriormente analisado, a Milbemicina A3, e também realizou uma interação por ligação de Hidrogênio frente ao resíduo LEU218 nas condições estabelecidas, como pode ser observado abaixo:

Figura 19 - Visualização das interações entre o ligante Milbemicina A4 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente



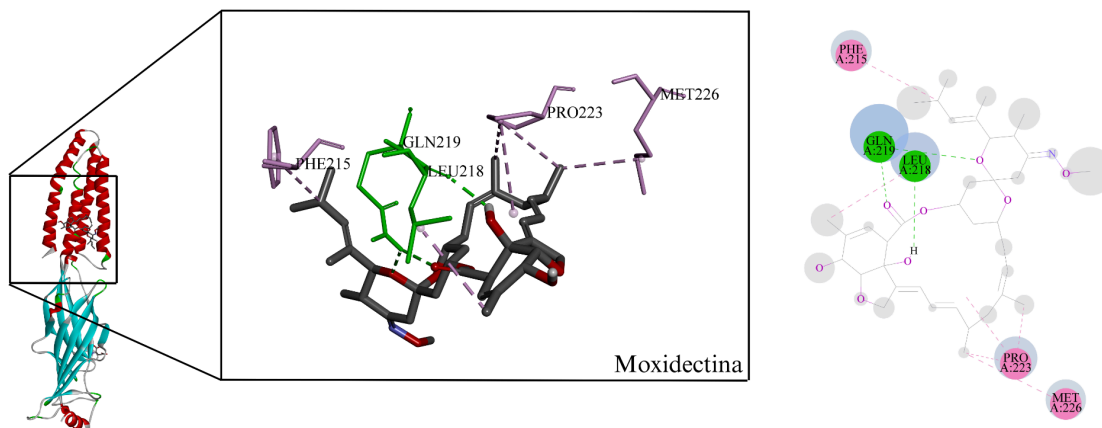
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Legenda: Em verde está representada uma interação por ligação de Hidrogênio clássica; em rosa, interações hidrofóbicas; e em cinza, uma interação por ligação de Hidrogênio não-clássica com Carbono.

O ligante Milbemicina A4 realizou interações hidrofóbicas com os resíduos LEU218, ILE222, MET226 e ILE229, como a Ivermectina e a Milbemicina A3. Além disso, também foi prevista uma interação por ligação de Hidrogênio não-clássica com o resíduo PRO223. Este fármaco, portanto, também constitui uma excelente referência para comparação com os compostos a serem testados nas próximas etapas.

O terceiro fármaco selecionado foi o Moxidectina que apresentou um *score* previsto de $-6,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$, como a Milbemicina A4. Abaixo podem ser visualizadas as interações:

Figura 20 - Visualização das interações entre o ligante Moxidectina frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Legenda: Em verde estão representadas as interações por ligação de Hidrogênio; e em rosa, interações hidrofóbicas.

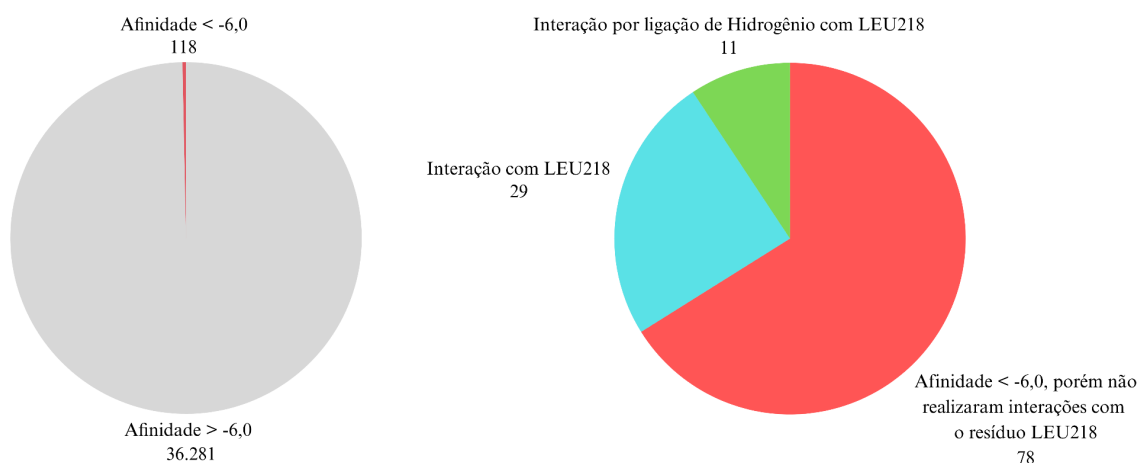
Foram previstas interações por ligação de Hidrogênio com os resíduos LEU218 e GLN219. Além disso, foram previstas interações hidrofóbicas com os resíduos PHE215, LEU218, PRO223 e MET226. Este fármaco também foi selecionado como referência para a comparação posterior de resultados.

Os demais fármacos não foram selecionados por apresentarem valores previstos para a afinidade inferiores ao obtido para a Ivermectina, e não realizarem interações primordiais, como os selecionados acima. Com isso, a inclusão destes 3 outros fármacos de referência foi de grande importância para a análise comparativa de propriedades previstas para os compostos a serem testados nas próximas etapas. Utilizar mais de uma molécula como padrão pode, portanto, elevar os critérios de seleção dos melhores candidatos a protótipos.

6.3 MOLECULAR DOCKING DOS COMPOSTOS DE ORIGEM NATURAL

Do total de 36.399 compostos de origem natural, cujas estruturas tridimensionais foram obtidas por meio do banco de dados PubChem, subseção The Natural Products Atlas, 118 compostos apresentaram uma afinidade melhor que a Ivermectina frente ao modelo da Proteína GluCl, como apresentado no gráfico abaixo:

Figura 21 - Representação gráfica dos resultados obtidos por meio da técnica de *Molecular Docking*



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Os resultados, como apresentado no gráfico, demonstram a especificidade do ligante de referência pelo alvo molecular, o que é evidenciado pelo baixo número de compostos que obtiveram uma afinidade melhor que o principal agonista padrão, ou seja, um valor teórico de energia inferior a $-6,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$. O segundo gráfico apresenta a distribuição dos resultados a partir da seleção realizada de acordo com as interações que estes realizaram. Dos 118 ligantes,

foram selecionados os 40 compostos que realizaram uma ou mais interações com o resíduo de aminoácido LEU218. Deste grupo, 11 compostos realizaram especificamente interações por ligação de Hidrogênio com este resíduo, um perfil mais semelhante aos fármacos de referência (Hibbs; Gouaux, 2011).

Na tabela abaixo estão dispostos os valores de afinidade e as interações previstas para os compostos que apresentaram os melhores resultados no ancoramento rígido-flexível frente ao modelo da Proteína GluCl. Para fins de análise comparativa, foram adicionadas as funções *score* e as interações dos 4 fármacos de referência nas primeiras linhas da tabela. Nos Apêndices I e J podem ser visualizadas uma tabela com informações acerca da afinidade e das interações previstas e as melhores poses em representação tridimensional para os demais ligantes do grupo de 40 compostos com melhores resultados.

Tabela 3 - Resultados obtidos por meio do ancoramento dos ligantes frente ao modelo da Proteína GluCl

(continua)

Composto	Afinidade (kcal.mol⁻¹)	Interações por ligação de Hidrogênio	Interações hidrofóbicas	Outras interações
Ivermectina	-6,0	SER214 e LEU218	LEU218, ILE222, CYS225, MET226 e ILE229 (Alquil)	-
Milbemicina A3	-6,2	LEU218	LEU218, ILE222, MET226 e ILE229 (Alquil)	PRO223 (H-C)
Milbemicina A4	-6,4	LEU218	LEU218, ILE222, PRO223, MET226 e ILE229 (Alquil)	PRO223 (H-C)
Moxidectina	-6,4	LEU218 e GLN219	PHE215, LEU218 e MET226 (Alquil); PRO223 (Alquil e π -Alquil)	-

Tabela 3 - Resultados obtidos por meio do ancoramento dos ligantes frente ao modelo da Proteína GluCl

(continuação)

Composto	Afinidade (kcal.mol ⁻¹)	Interações por ligação de Hidrogênio	Interações hidrofóbicas	Outras interações
C11286	-6,5	LEU218 e MET226	LEU218 (Alquil); ILE222 (Alquil e π -Sigma); PRO223 e ILE229 (π -Alquil)	-
C9136	-6,2	LEU218 e GLN219	ILE222 (Alquil e π -Sigma); PRO223 (π -Alquil); MET226 e ILE229 (Alquil)	MET226 (π -Enxofre)
C26318	-6,2	LEU218 e GLN219	ILE222 (Alquil); PRO223 e MET226 (Alquil e π -Alquil)	-
C8590	-6,1	LEU218 e GLN219	LEU218, PRO223 e MET226 (Alquil); ILE222 (Alquil, π -Alquil e π -Sigma)	-
C5064	-6,1	LEU218 e GLN219	LEU218, PRO223 e MET226 (Alquil); ILE222 (Alquil e π -Alquil)	MET226 (π -Enxofre)
C11995	-6,1	LEU218	LEU218 (Alquil); ILE222 (π -Alquil e π -Sigma)	PRO223 (H-C)

Tabela 3 - Resultados obtidos por meio do ancoramento dos ligantes frente ao modelo da Proteína GluCl

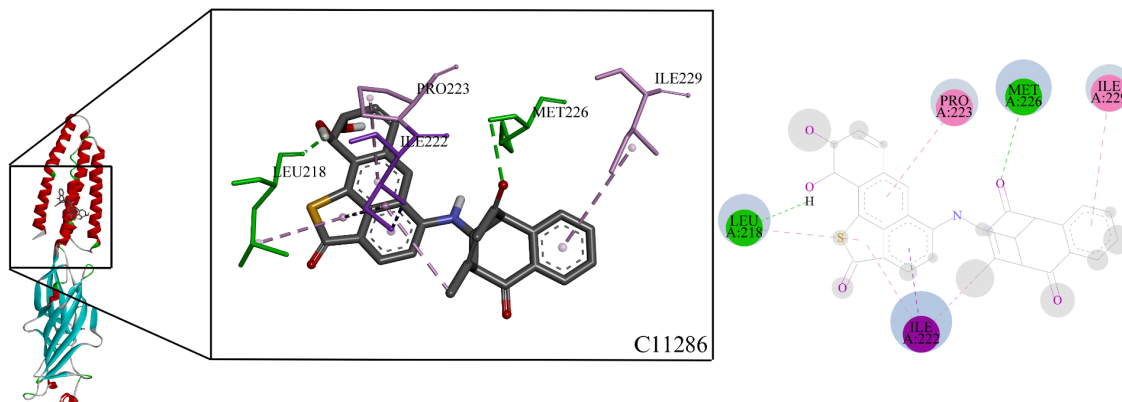
(conclusão)

Composto	Afinidade (kcal.mol ⁻¹)	Interações por ligação de Hidrogênio	Interações hidrofóbicas	Outras interações
C11172	-6,1	LEU218	LEU218, ILE222 e MET226 (Alquil); PRO223 (Alquil e π -Alquil)	-
C27264	-6,1	LEU218	LEU218 e PRO223 (Alquil); MET226 e ILE229 (Alquil, π -Alquil)	-
C15812	-6,1	LEU218	LEU218, PRO223 e MET226 (Alquil); ILE222 e ILE229 (π -Alquil)	GLN219 (H-C); MET226 (π -Enxofre)
C19391	-6,0	LEU218 e GLN219	LEU218 (π -Alquil); ILE222 (Alquil e π -Alquil); PRO223 e MET226 (Alquil)	-
C15139	-6,0	LEU218 e GLN219	ILE222 (Alquil e π -Sigma); PRO223 (π -Alquil); MET226 e ILE229 (Alquil)	MET226 (π -Enxofre)

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Abaixo pode ser visualizada, por meio da representação tridimensional e um diagrama de interações bidimensional, a melhor pose prevista para o composto C11286:

Figura 22 - Visualização das interações entre o ligante C11286 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente



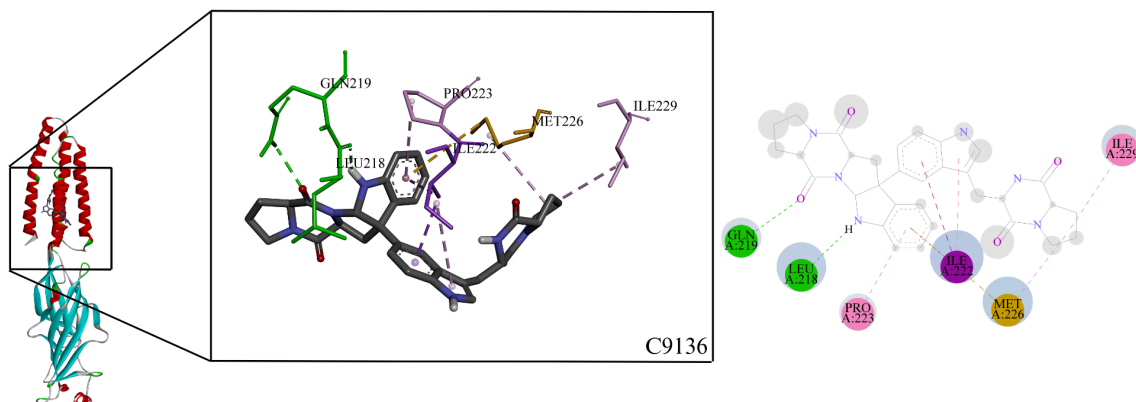
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Legenda: Em verde estão representadas as interações por ligação de Hidrogênio; em rosa, interações hidrofóbicas; e em roxo, uma interação do tipo π -Sigma.

Para o composto C11286 foram observadas duas interações por ligação de Hidrogênio, uma com o resíduo LEU218 e uma segunda interação, desta vez com o resíduo MET226. Em comparação ao principal fármaco de referência, a Ivermectina, o composto C11286 realizou interações hidrofóbicas com os resíduos LEU218, ILE222 e ILE229, e uma interação do tipo π -Sigma com o resíduo ILE222, o que pode garantir uma estabilidade ainda maior no sítio ativo. Além disso, foi prevista uma interação hidrofóbica com o resíduo PRO223, como também observado para os fármacos Milbemicina A4 e Moxidectina. Com um *score* de $-6,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$, o composto C11286 apresentou a melhor afinidade entre todos os ligantes analisados.

Com uma afinidade de $-6,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$, a melhor pose para o composto C9136 pode ser observada abaixo:

Figura 23 - Visualização das interações entre o ligante C9136 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente



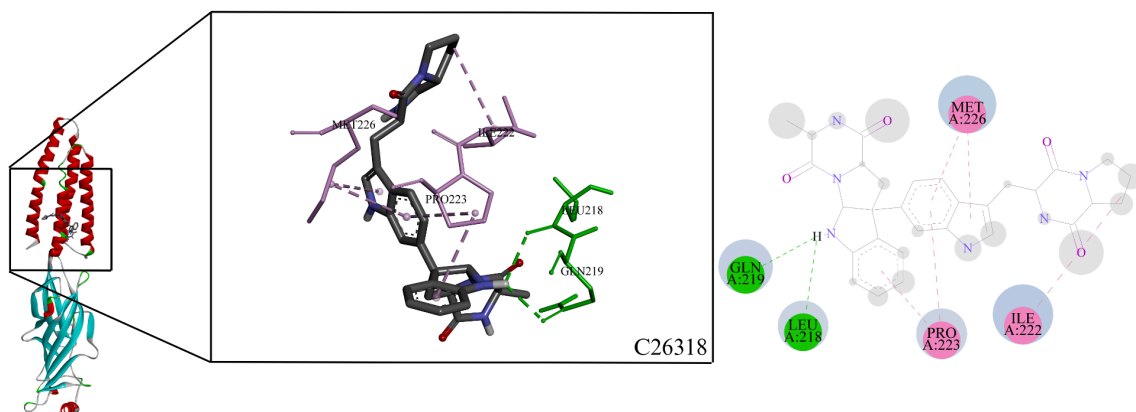
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Legenda: Em verde estão representadas as interações por ligação de Hidrogênio; em rosa, interações hidrofóbicas; em roxo, uma interação do tipo π -Sigma; e em amarelo, uma interação eletrostática do tipo π -Enxofre.

Além de realizar uma interação por ligação de Hidrogênio com o resíduo L218, o composto C9136 também realizou uma interação do mesmo tipo com o resíduo GLN219, semelhante ao fármaco de referência Moxidectina. O conjunto de interações hidrofóbicas previsto é semelhante ao observado para o fármaco de referência Milbemicina A4. Assim como o composto anterior, aqui foi observada uma interação do tipo π -Sigma com o resíduo ILE222. Com o resíduo MET226, foi observada uma interação do tipo π -Enxofre, de natureza eletrostática, e portanto, pode contribuir de forma a garantir uma maior estabilidade do ligante na região do sítio ativo.

O composto C26318, também com uma afinidade de $-6,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$, apresentou um conjunto de interações semelhantes ao fármaco de referência Moxidectina, como apresentado abaixo:

Figura 24 - Visualização das interações entre o ligante C26318 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente



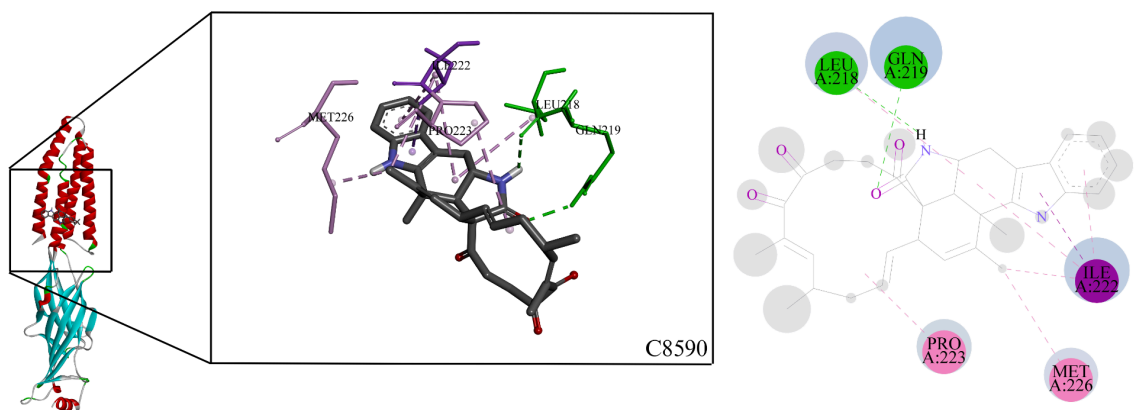
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Legenda: Em verde estão representadas as interações por ligação de Hidrogênio; e em rosa, interações hidrofóbicas.

Com relação ao composto C26318, foram previstas interações semelhantes principalmente ao fármaco de referência Moxidectina, com destaque para as duas interações por ligação de Hidrogênio com os resíduos LEU218 e GLN219. Com relação às interações hidrofóbicas previstas, também foram observadas as mesmas interações que aquelas previstas para a Moxidectina, com exceção de uma interação hidrofóbica frente ao resíduo ILE222. Esta última interação, apesar de não ser observada para o fármaco Moxidectina nestas condições, também foi observada para a Ivermectina e demais fármacos de referência.

Na figura abaixo pode ser observada a melhor pose para o composto C8590:

Figura 25 - Visualização das interações entre o ligante C8590 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente



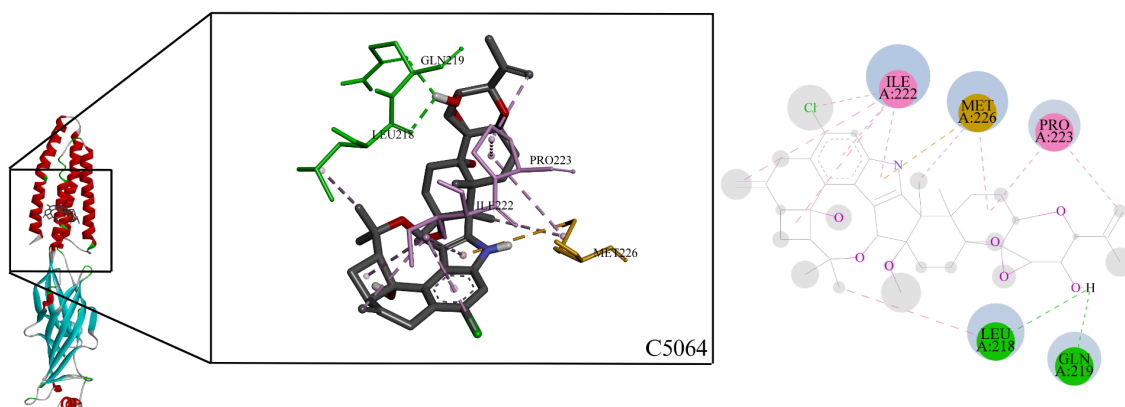
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Legenda: Em verde estão representadas as interações por ligação de Hidrogênio; em rosa, interações hidrofóbicas; e em roxo, uma interação do tipo π -Sigma.

Com uma afinidade de $-6,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$, o composto C8590 realizou interação de ligação de Hidrogênio com os resíduos LEU218 e GLN219, semelhante à maioria dos compostos analisados. Novamente observa-se um perfil semelhante em relação às interações hidrofóbicas, com destaque para interações com os resíduos LEU218 e MET226, observadas em todos os fármacos de referência. E mais uma vez foi prevista uma interação do tipo π -Sigma com o resíduo ILE222, o que contribui de forma significativa para o *score* observado. Também é possível identificar semelhanças estruturais entre o composto C8590 e os fármacos de referência, com destaque para a presença de um anel macrocíclico. Esta característica pode ter influenciado em uma maior estabilidade no sítio ativo proposto e em um resultado próximo e ainda melhor que o principal fármaco de referência, a Ivermectina.

A melhor pose prevista para o composto C5064 pode ser observada abaixo:

Figura 26 - Visualização das interações entre o ligante C5064 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente



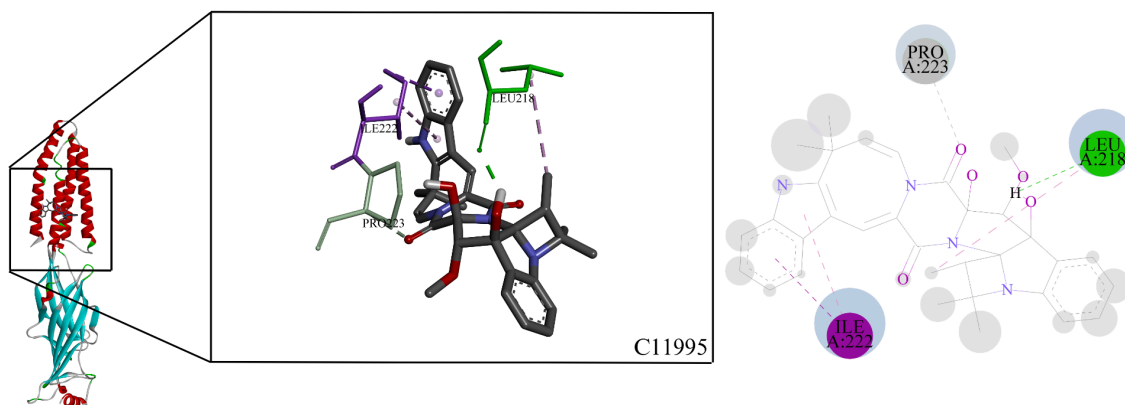
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Legenda: Em verde estão representadas as interações por ligação de Hidrogênio; em rosa, interações hidrofóbicas; e em amarelo, uma interação eletrostática do tipo π -Enxofre.

Com uma afinidade de $-6,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$, o composto C5064 realizou interações com os resíduos LEU218 e GLN219, assim como os ligantes analisados anteriormente. Novamente, há semelhanças em relação às interações hidrofóbicas previstas em comparação com os fármacos de referência, com destaque para interações com os resíduos LEU218 e ILE222. Para o composto 5064, uma interação eletrostática do tipo π -Enxofre foi observada frente ao resíduo MET226, assim como o composto C9136.

Para o composto C11995, também com afinidade prevista de $-6,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$, as interações podem ser visualizadas abaixo:

Figura 27 - Visualização das interações entre o ligante C11995 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente



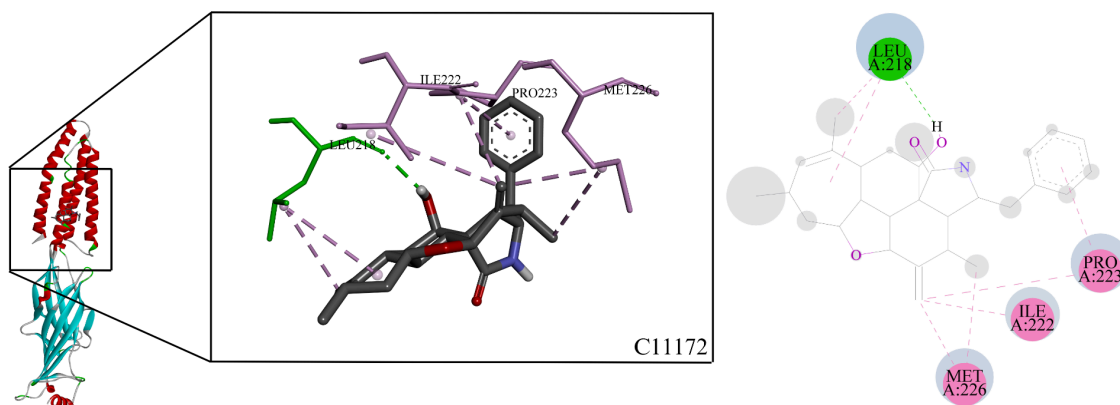
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Legenda: Em verde está representada uma interação por ligação de Hidrogênio; em rosa, interações hidrofóbicas; em roxo, uma interação do tipo π -Sigma; e em cinza, uma interação por ligação de Hidrogênio não-clássica com Carbono.

Em relação ao composto C11995, foram previstas uma interação por ligação de Hidrogênio e uma interação hidrofóbica frente ao resíduo LEU218, assim como observado para todos os fármacos de referência. Também foram observadas interações hidrofóbicas frente ao resíduo ILE222, assim como previsto para os fármacos de referência, e ainda uma interação do tipo π -Sigma frente a este mesmo resíduo, o que pode auxiliar em uma melhor estabilidade na região do sítio ativo. Além disso, semelhante aos fármacos de referência Milbemicina A3 e A4, o composto C11995 realizou uma interação por ligação de Hidrogênio não convencional com o resíduo PRO223.

Também com uma afinidade de $-6,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$, as interações previstas para o composto C11172 podem ser visualizadas abaixo:

Figura 28 - Visualização das interações entre o ligante C11172 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente



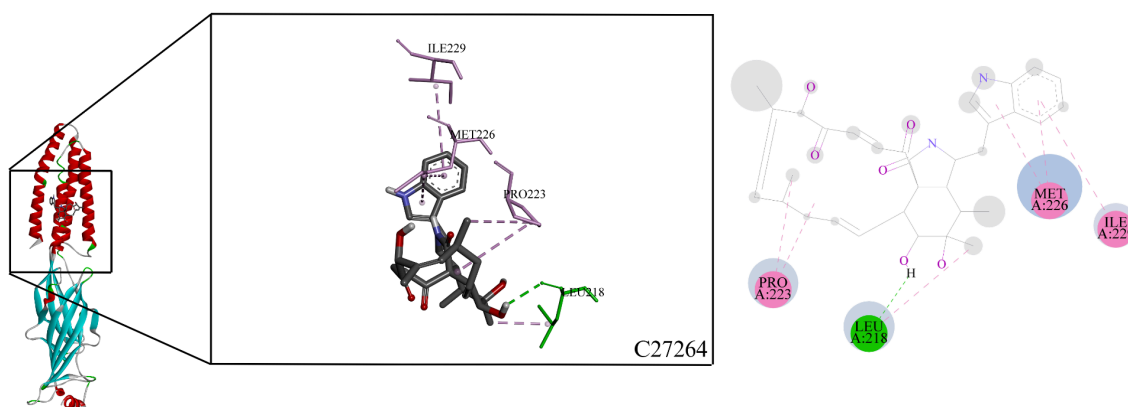
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Legenda: Em verde está representada uma interação por ligação de Hidrogênio; e em rosa, interações hidrofóbicas.

Para o composto C11172, foram previstas, além da interação por ligação de Hidrogênio com o resíduo LEU218, interações hidrofóbicas com os resíduos LEU218, ILE222, MET226 e PRO223. Este é um perfil semelhante aos ligantes avaliados até o momento, no qual este conjunto de interações contribuiu para uma afinidade próxima da prevista para os compostos de referência.

Um perfil semelhante ao previsto para o composto C11172 foi observado para o composto C27264, com um *score* de $-6,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e cuja melhor pose pode ser observada na figura abaixo:

Figura 29 - Visualização das interações entre o ligante C27264 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente



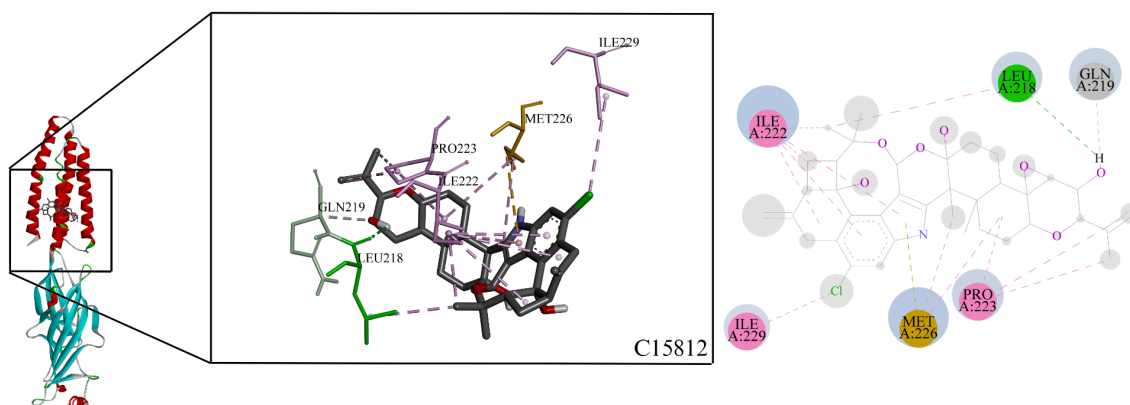
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Legenda: Em verde está representada uma interação por ligação de Hidrogênio; e em rosa, interações hidrofóbicas.

As interações previstas para o composto C27264 incluem, além de uma interação por ligação de Hidrogênio com o resíduo LEU218, interações hidrofóbicas com os resíduos LEU218, PRO223, MET226 e ILE229. Este conjunto de interações hidrofóbicas está mais próximo do fármaco de referência Milbemicina A4, o que pode ser justificado pela presença de um anel macrocíclico que possibilita interações hidrofóbicas na região onde o resíduo PRO223 está presente.

Para o composto C15812, também com afinidade prevista de $-6,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$, as interações podem ser observadas abaixo:

Figura 30 - Visualização das interações entre o ligante C15812 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente



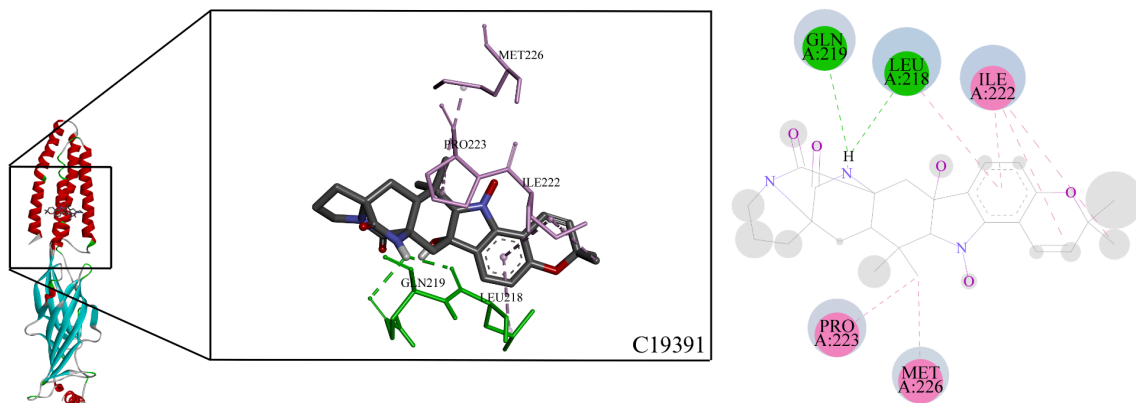
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Legenda: Em verde está representada uma interação por ligação de Hidrogênio; em rosa, interações hidrofóbicas; em amarelo, uma interação eletrostática do tipo π -Enxofre; e em cinza, uma interação por ligação de Hidrogênio não-clássica com Carbono.

Desta vez, além da interação por ligação de Hidrogênio com o resíduo LEU218, o composto C15812 realizou interações hidrofóbicas com os resíduos LEU218, ILE222, PRO223, MET226 e ILE229, o mesmo conjunto de interações hidrofóbicas observadas para o fármaco de referência Milbemicina A4. Também foi prevista uma interação por ligação de Hidrogênio não convencional com o resíduo GLN219, um ponto interessante a ser considerado, pois este resíduo está envolvido com interações por ligação de Hidrogênio clássicas previstas para o fármaco de referência Moxidectina. Além disso, o composto C15812 realizou uma interação eletrostática do tipo π -Enxofre com o resíduo MET226, semelhante aos compostos C9136 e 5064 anteriormente analisados.

Em relação ao composto C19391, com afinidade de $-6,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, a melhor pose pode ser visualizada abaixo:

Figura 31 - Visualização das interações entre o ligante C19391 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente



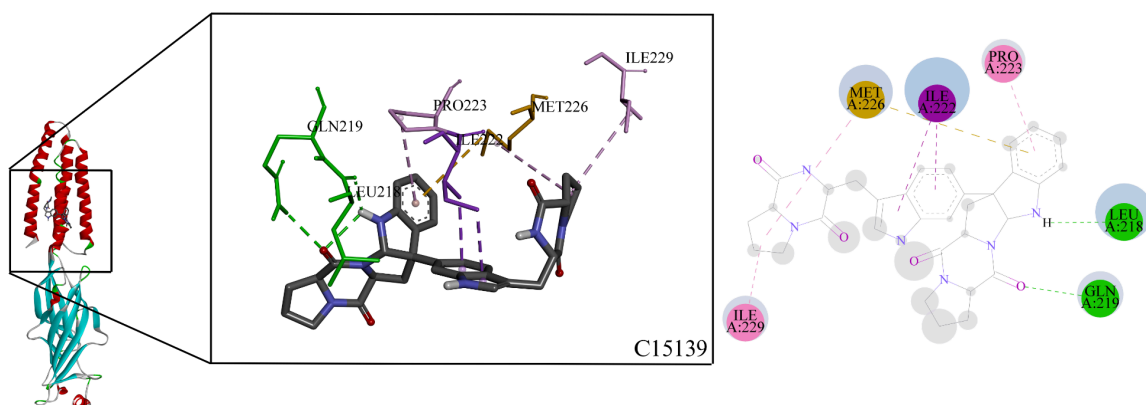
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Legenda: Em verde estão representadas interações por ligação de Hidrogênio; e em rosa, interações hidrofóbicas.

Além da interação por ligação de Hidrogênio com o resíduo LEU218, também foi prevista uma interação do mesmo tipo frente ao resíduo GLN219 para o composto C19391, semelhante ao observado para o fármaco de referência Moxidectina. O conjunto de interações hidrofóbicas com os resíduos LEU218, ILE222, PRO223 e MET226 contribui para um perfil semelhante aos demais fármacos de referência e também dos outros compostos analisados até o momento.

E para o composto C15139, também com uma afinidade de $-6,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, as interações previstas podem ser visualizadas abaixo:

Figura 32 - Visualização das interações entre o ligante C15139 frente ao modelo da Proteína GluCl, em formato tridimensional e em diagrama de interações 2D, respectivamente



Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Legenda: Em verde estão representadas interações por ligação de Hidrogênio; e em rosa, interações hidrofóbicas; em roxo, uma interação do tipo π -Sigma; e em amarelo, uma interação eletrostática do tipo π -Enxofre.

O perfil de interações observado para o composto C15139 possui maior semelhança com o fármaco de referência Moxidectina, devido às interações por ligação de Hidrogênio com os resíduos LEU218 e GLN219. O conjunto de interações hidrofóbicas com os resíduos ILE222, PRO223, MET226 e ILE229 observado para este composto também foi previsto para o fármaco de referência Milbemicina A4. Além disso, uma interação eletrostática do tipo π -Enxofre foi observada frente ao resíduo MET226, semelhante ao previsto para os compostos C5064, C9136 e C15812.

6.4 ANÁLISE DAS PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS E IDENTIFICAÇÃO DOS CANDIDATOS A PROTÓTIPOS

Por meio da plataforma ADMETlab 3.0, foram previstas algumas propriedades físico-químicas importantes para a discussão dos aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos ligantes. As previsões para os demais compostos com melhores resultados podem ser visualizadas no Apêndice K.

Tabela 4 - Predição de algumas propriedades físico-químicas dos ligantes

(continua)

Composto	Massa Molecular (g.mol ⁻¹)	LogP	TPSA (Å ²)	Interação com CYP450	Violações às Regras de Lipinski
Ivermectina	874,5	4,2	170,1	CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	2
Milbemicina A3	528,3	3,8	94,5	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	1
Milbemicina A4	542,3	4,0	94,5	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	1
Moxidectina	639,4	5,2	116,0	CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	1
C11286	509,1	3,7	103,7	CYP2C9, CYP3A4 e CYP2C8	1
C9136	564,3	1,6	117,9	CYP3A4	1
C26318	538,2	1,5	126,6	CYP3A4	1
C8590	510,3	2,9	96,1	CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	1

Tabela 4 - Predição de algumas propriedades físico-químicas dos ligantes

(conclusão)

Composto	Massa Molecular (g.mol ⁻¹)	LogP	TPSA (Å ²)	Interação com CYP450	Violações às Regras de Lipinski
C5064	663,3	3,4	116,7	CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	1
C11995	566,3	3,7	109,3	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4 e CYP2B6	1
C11172	433,3	4,1	58,6	CYP3A4 e CYP2B6	0
C27264	546,3	2,2	139,7	CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	1
C15812	649,3	3,6	116,7	CYP2C19, CYP3A4 e CYP2B6	1
C19391	463,2	2,1	104,9	CYP2C19, CYP3A4 e CYP2B6	0
C15139	564,3	1,6	117,9	CYP3A4	1

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Dentre as propriedades físico-químicas previstas, podem ser observadas algumas características semelhantes ao principal fármaco de referência nos compostos que obtiveram uma melhor afinidade pelo modelo da macromolécula. Estes resultados, em especial para os compostos C5064 e C15812, que apresentam uma massa molecular próxima de 650,0 g.mol⁻¹, e portanto mais semelhante da Ivermectina, demonstram que a identificação de protótipos baseados na estrutura principal de um inibidor de referência é uma estratégia favorável e pertinente durante o Desenho Racional (Martin *et al.*, 2021).

Por outro lado, alguns resultados, como aqueles observados para os demais candidatos, como os compostos C11172 e C19391, indicam uma alta probabilidade de afinidade pelo alvo molecular proposto, mesmo diante de uma similaridade estrutural inferior em termos de massa molecular, com valores abaixo de 500 g.mol⁻¹. Diante disso, a avaliação de outras propriedades físico-químicas são importantes e podem indicar estes compostos como promissores do ponto de vista farmacocinético, o que inclui um TPSA inferior e uma consequente maior biodisponibilidade (Argikar *et al.*, 2022). Em relação a este aspecto, todos os candidatos a protótipos apresentaram um TPSA previsto abaixo do calculado para a Ivermectina, o que pode influenciar em uma melhor permeabilidade. Para estes compostos,

estudos em modelos animais com o objetivo de avaliar sua interação com membranas plasmáticas e seu tempo de meia-vida são indicados.

Os candidatos a protótipos possuem lipofilicidade prevista variável em relação aos fármacos de referência. Este, portanto, constitui um parâmetro que pode influenciar de forma positiva ou negativa na capacidade da molécula em permear membranas fosfolipídicas, o que permite que estes compostos atinjam o alvo molecular de maneira mais eficiente. Todos os compostos apresentaram um log P inferior ao previsto para o fármaco de referência principal, a Ivermectina. É importante ressaltar que um equilíbrio entre lipofilicidade e hidrofilia deve ser o objetivo principal, de modo a contribuir para os processos de absorção, distribuição, metabolização e eliminação do fármaco (Bergazin *et al.*, 2021).

Em relação às interações com subfamílias do complexo CYP450, os compostos C9136, C26318 e C15139 possuem apenas uma interação prevista, enquanto os compostos C11286, C8590, C11172, C27264, C15812 e C19391 possuem no máximo 3 interações previstas. Considerando que o complexo CYP450 constitui um dos mecanismos de resistência descritos para o principal fármaco de referência, a Ivermectina, a definição de candidatos a protótipos que interagem minimamente com esta etapa do metabolismo consiste em uma estratégia relevante para a seleção de compostos que possam apresentar maior potencial em manter sua eficácia terapêutica (Furnival-Adams *et al.*, 2024).

Todos os candidatos a protótipos possuem no máximo 1 violação às regras de Lipinski, o que inclui principalmente, uma massa molecular acima de 500 g.mol^{-1} . Os compostos C11172 e C19391, por sua vez, não violam nenhuma das regras de Lipinski (Lipinski *et al.*, 1997). Estas características tornam estes compostos um ponto de partida relevante para a definição de candidatos para administração oral (Kralj; Jukič; Bren, 2023).

Com o intuito de estabelecer um ponto de partida para as próximas etapas na avaliação dos compostos que obtiveram melhores previsões, foram coletadas informações dos ligantes nos seus bancos de dados de origem. Os dados foram obtidos para o conjunto de 40 compostos com melhores previsões, com destaque para os 11 candidatos a protótipos no corpo principal deste trabalho. As informações para os demais compostos podem ser observadas no Apêndice L. Dentre as informações disponíveis, foram selecionadas o código de identificação do composto, o gênero e/ou espécie do microrganismo de origem e a classe metabólica a qual pertencem. Na tabela a seguir estão apresentadas tais informações:

Tabela 5 - Identificação e caracterização dos candidatos a protótipos

Composto	Origem	Classe Metabólica
C11286	Bactéria (<i>Micromonospora</i> spp.)	Composto fenólico
C9136	Bactéria (<i>Streptomyces</i> spp.)	Alcaloide
C26318	Bactéria (<i>Streptomyces</i> spp.)	Alcaloide
C8590	Fungo (<i>Penicillium chrysogenum</i>)	Alcaloide
C5064	Fungo (<i>Penicillium crustosum</i>)	Terpenoide
C11995	Fungo (<i>Penicillium simplicissimum</i> e <i>Aspergillus aculeatus</i>)	Alcaloide
C11172	Fungo (<i>Phomopsis</i> spp.)	Alcaloide
C27264	Fungo (<i>Chaetomium globosum</i>)	Alcaloide
C15812	Fungo (<i>Mucor irregularis</i>)	Alcaloide
C19391	Fungo (<i>Aspergillus amoenus</i>)	Alcaloide
C15139	Bactéria (<i>Streptomyces</i> spp.)	Terpenoide

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Por meio da análise de informações dos candidatos a protótipos, é possível evidenciar a predominância de produtos naturais da classe dos alcaloides nos melhores resultados obtidos neste estudo. Alcaloides compreendem um importante conjunto de metabólitos com atividade antioxidante, antimicrobiana e propriedades antineoplásicas relatadas na literatura. Esta diversidade de atividades farmacológicas evidenciadas justifica seu caráter dinâmico para a busca de novos compostos bioativos que pertençam a este subgrupo de produtos naturais (Bhambhani; Kondhare; Giri, 2021). Foi observada também a predominância de metabólitos de origem fúngica e bacteriana entre os melhores resultados, o que direciona os estudos para produtos naturais de origem semelhante ao organismo que produz o grupo das avermectinas, bactérias do gênero *Streptomyces* spp., e constitui o ponto de partida para a síntese de fármacos como a Ivermectina, a Milbemicina e a Moxidectina (Batiha *et al.*, 2020).

O composto C11286 consiste em um composto fenólico, também denominado “Sungeidina C”, encontrado em bactérias do gênero *Micromonospora* spp. Sua atividade biológica foi descrita de forma detalhada em estudos recentes, além de informações sobre a rota biossintética da classe das sungeidinas e seu potencial farmacológico, especialmente como antimicrobiano e antineoplásico (Low *et al.*, 2020). Ainda não há estudos específicos

disponíveis na literatura que avaliem o potencial antiparasitário desta substância em específico, o que torna sua avaliação por outras metodologias um ponto de partida para a descoberta de um possível mecanismo de ação frente a nematódeos.

Em relação ao composto C9136, este consiste em um alcaloide produzido por bactérias do gênero *Streptomyces* spp. Ele é um dos representantes de um subgrupo de produtos naturais denominados pirrolopirazinas, com bioatividade significativa devido à sua capacidade de interagir com radicais livres e modificar processos metabólicos relacionados a doenças crônicas (Winant *et al.*, 2021). Este constitui um ponto de partida interessante para o desenvolvimento de metodologias para a identificação de uma potencial atividade antiparasitária.

O composto C26318, também denominado Nasesezine A, compreende um alcaloide da subclasse dos pirroloindóis. Na busca de informações acerca da atividade biológica do composto, o potencial antimalárico foi avaliado e descrito para um dos representantes desta família de pirroloindóis, a Nasesezina C, enquanto uma atividade inferior foi observada para os demais compostos, a Nasesezine B e o candidato em questão, Nasesezina A (Buedenbender *et al.*, 2016). Estudos já evidenciam rotas sintéticas de alcaloides pirroloindolínicos com foco na síntese deste composto e outros derivados, o que contribui para a utilização desta molécula para condução das próximas etapas (Kieffer; Chuang; Reisman, 2013).

Quanto ao composto C8590, também denominado “Penocolasina K”, este consiste em um metabólito secundário sintetizado por fungos da espécie *Penicillium chrysogenum* e que pertence à subclasse das citocalasinas. Estudos recentes evidenciam sua atividade antifúngica e seu potencial como uma alternativa aos pesticidas químicos tradicionais. Os autores também destacam sua relevância em aplicações agrícolas e para pesquisas acerca de seu potencial farmacológico, com foco no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos (Xu *et al.*, 2021). Não há mais detalhes sobre seu mecanismo de ação específico, o que sugere a adoção de metodologias para avaliação da sua atividade antiparasitária.

Outro metabólito produzido por fungos do gênero *Penicillium* spp. consiste no composto C5064, também nomeado “Penitrem H”. Esta substância pertence à classe dos terpenoides e estudos evidenciam sua atividade inseticida como uma micotoxina tremorogênica. Este termo é empregado para moléculas que atuam sobre o sistema nervoso de insetos e parasitas, por exemplo, interferindo na função dos canais iônicos. Este mecanismo, em analogia à Ivermectina, influencia diretamente na transmissão neuronal e na estabilidade das membranas celulares no organismo afetado (Reddy *et al.*, 2019). Este pode ser um ponto

de partida para o estudo do potencial antiparasitário deste composto.

O composto C11995 é um dos representantes de metabólitos isolados a partir de fungos dos gêneros *Aspergillus* spp. e *Penicillium* spp. Este é mais um produto natural que pertence a classe de alcaloides, como alguns candidatos a protótipos anteriormente analisados, como os compostos C8590 E C5064, produzidos por fungos do gênero *Penicillium* spp. Em relação ao C11995, não foram encontrados estudos acerca de sua atividade antiparasitária, apenas descrições gerais sobre alcaloides isolados de *Aspergillus* spp. e seu potencial biológico (Zhu *et al.*, 2023).

Representante da família de indóis, o composto C11172 compreende um alcaloide com atividade antibacteriana descrita na literatura (Huang *et al.*, 2021). Também denominado “Cytochalasin J3”, este composto pode ser obtido por meio de etapas sintéticas já descritas na literatura, e por meio da utilização de outros representantes da família de indóis, como aqueles pertencentes à subfamília de Cytochalasin J, como ponto de partida (Shang *et al.*, 2017).

O composto C27264, um alcaloide produzido por fungos da espécie *Chaetomium globosum*, não possui atividade biológica descrita na literatura, em específico para este composto. Porém, um conjunto amplo de atividades farmacológicas estão descritas para a família de alcaloides produzidos por esta espécie fúngica, como atividade antitumoral, antimicrobiana e antiinflamatória (Chen *et al.*, 2020). Além disso, alguns representantes desta família possuem atividade nematicida descrita, porém mais estudos são necessários para comprovar o mecanismo de ação envolvido nesta atividade (Ashrafi *et al.*, 2017).

Em relação ao composto C15812, também denominado “Rhizovarin A”, compreende um alcaloide com atividade antitumoral descrita na literatura (Gao *et al.*, 2016). Não há relatos acerca da atividade antimicrobiana ou, em específico, antiparasitária para este composto, o que sugere a investigação deste potencial por meio de outras metodologias.

O composto C19391 é um dos alcaloides da família de indóis produzidos por *Aspergillus amoenus* cuja rota de isolamento está descrita na literatura (Sugimoto *et al.*, 2018). O potencial antimicrobiano e antiviral de compostos desta família também foi relatado, porém não há informações sobre uma possível atividade antiparasitária (Youssef; Alshammari; Ashour, 2021). Estes resultados contribuem para a definição deste composto e outros alcaloides derivados como potenciais candidatos a protótipos para condução de testes *in vitro* e *in vivo*.

E o composto C15139, desta vez um terpenoide produzido por bactérias do gênero *Streptomyces* spp., possui a mesma origem do composto C26318. A atividade antimalárica de compostos desta família foram descritas na literatura (Buedenbender *et al.*, 2016). E como

um alcaloide pirroloindolínico, informações acerca da rota sintética deste composto e seus derivados constituem um ponto de partida relevante para adoção de outras metodologias, de modo a investigar seu potencial antiparasitário previsto neste trabalho (Kieffer; Chuang; Reisman, 2013).

7 CONCLUSÃO

O ancoramento rígido-flexível dos compostos naturais selecionados previu um grupo de 40 candidatos a protótipos com melhor afinidade pelo alvo molecular, a Proteína GluCl, em relação ao principal fármaco de referência, a Ivermectina, em simulações *in silico*. Dentre estes candidatos, 11 compostos realizaram interações por ligação de Hidrogênio com o resíduo LEU218, o critério final para a definição dos melhores candidatos a protótipos. No grupo de moléculas selecionadas estão substâncias de origens variadas e suas propriedades físico-químicas previstas os tornam compostos viáveis também do ponto de vista farmacocinético. Este conjunto de informações contribui para a definição destas moléculas como candidatos a protótipos antiparasitários e os tornam uma indicação promissora para isolamento e avaliações *in vitro* e em modelos animais. Portanto, este estudo contribui para a utilização de informações disponíveis em bancos de dados biológicos e por meio de softwares e plataformas de livre acesso, e com resultados que demonstram as vantagens de simulações computacionais, como pela técnica de *Molecular Docking*, na triagem virtual de compostos e no delineamento das próximas etapas para o Desenho Racional de fármacos.

REFERÊNCIAS

- AGU, P. C. *et al.* Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. **Scientific Reports**, v. 13, p. 3, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2>. Acesso em: 24 jun. 2025.
- AGUIAR, C.; CAMPS, J. Molecular docking in drug discovery: techniques, applications, and advancements. **ChemRXIV**, v. 1, p. 1-6, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2024-gmhtx>. Acesso em: 13 mar. 2025.
- ARGIKAR, U.; *et al.* Paradoxical increase of permeability and lipophilicity with the increasing topological polar surface area within a series of PRMT5 inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 65, p. 12387, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01068>. Acesso em: 6 mar. 2025.
- ASHRAFI, S. *et al.* *Ijuhya vitellina* sp. nov., a novel source for chaetoglobosin A, is a destructive parasite of the cereal cyst nematode *Heterodera filipjevi*. **PLoS One**, v. 12, p. 3-5, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180032>. Acesso em: 15 jun. 2025.
- ATANASOV, A. G. *et al.* Natural products in drug discovery: advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, p. 203, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>. Acesso em: 4 mar. 2025.
- ATIF, M. *et al.* GluCIR-mediated inhibitory postsynaptic currents reveal targets for ivermectin and potential mechanisms of ivermectin resistance. **PLoS Pathogens**, v. 15, p. 2-6, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007570>. Acesso em: 19 mar. 2025.
- AWARE, C. B. *et al.* Natural bioactive products as promising therapeutics: A review of natural product-based drug development. **South African Journal of Botany**, v. 151, p. 513-520, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.05.028>. Acesso em: 25 jun. 2025.
- BANO, A. *et al.* Bioactive metabolites of plants and microbes and their role in agricultural sustainability and mitigation of plant stress. **South African Journal of Botany**, v. 159, p. 99-103, 2023. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2023.05.049>. Acesso em: 25 jun. 2025.
- BARAC, A. *et al.* Inappropriate use of ivermectin during the COVID-19 pandemic: primum non nocere!. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 28, p. 909, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.03.022>. Acesso em: 20 mar. 2025.
- BAROROH, U. *et al.* Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer. **Indonesian Journal of Computational Biology**, v. 2, p. 22-29, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.24198/ijcb.v2i1.46322>. Acesso em: 10 mar. 2025.
- BASYONI, M. M. A.; RIZK, E. M. A. Nematodes ultrastructure: complex systems and processes. **Journal of Parasitic Diseases**, v. 40, p. 1132-1135, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12639-015-0707-8>. Acesso em: 17 maio 2025.

BATIHA, G. E. *et al.* Avermectin derivatives, pharmacokinetics, therapeutic and toxic dosages, mechanism of action, and their biological effects. **Pharmaceuticals**, v. 13, p. 8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph13080196>. Acesso em: 10 mar. 2025.

BATOOL, M.; AHMAD, B.; CHOI, S. A structure-based drug discovery paradigm. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, p. 1-4, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms20112783>. Acesso em: 24 jun. 2025.

BENDER, B. J. *et al.* A practical guide to large-scale docking. **Nature Protocols**, v. 16, p. 4811-4826, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41596-021-00597-z>. Acesso em: 11 mar. 2025.

BERGAZIN, T. D. *et al.* Evaluation of log P, pKa, and log D predictions from the SAMPL7 blind challenge. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 35, p. 772-775, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10822-021-00397-3>. Acesso em: 29 mar. 2025.

BHAMBHANI, S.; KONDHARE, K. R.; GIRI, A. P. Diversity in chemical structures and biological properties of plant alkaloids. **Molecules**, v. 26, p. 2, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26113374>. Acesso em: 5 jun. 2025.

BOHLMANN, H. Chapter two - introductory chapter on the basic biology of cyst nematodes. **Advances in Botanical Research**, v. 73, p. 34-38, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/bs.abr.2014.12.001>. Acesso em: 4 mar. 2025.

BOUYER, P. G. *et al.* Effects of extracellular metabolic acidosis on the homeostasis of intracellular pH in hippocampal neurons. **Frontiers in Physiology**, v. 15, p. 3-7, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1494956>. Acesso em: 19 jun. 2025.

BRINDLEY, P. J.; HOTEZ, P. J.; KAMHAWI, S. Revisiting what constitutes a neglected tropical disease?. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 19, p. 2, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012794>. Acesso em: 16 jun. 2025.

BUEDENBENDER, L. *et al.* Nasesezine C, a new anti-plasmodial dimeric diketopiperazine from a marine sediment derived *Streptomyces* sp. **Tetrahedron Letters**, v. 57, p. 5893-5894, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.11.071>. Acesso em: 27 jun. 2025.

BUNYAT-ZADA, A. R.; ROSS, A. C. Highlights of bioinformatic tools and methods for validating bioinformatics derived hypotheses for microbial natural products research. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 76, p. 2, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2023.102367>. Acesso em: 29 maio 2025.

BURG, R. W. *et al.* Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 15, p. 361-364, 1979. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/aac.15.3.361>. Acesso em: 16 jul. 2025.

BURLEY, S. K. *et al.* Updated resources for exploring experimentally-determined PDB structures and computed structure models at the RCSB Protein Data Bank. **Nucleic Acids Research**, v. 53, p. 563-565, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1091>. Acesso em: 22 jun. 2025.

CAMPILLO, J. T. *et al.* Serious adverse reactions associated with ivermectin: a systematic pharmacovigilance study in sub-Saharan Africa and in the rest of the world. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, p. 3, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009354>. Acesso em: 7 maio 2025.

CARPENTER, K. A. ALTMAN, R. B. Databases of ligand-binding pockets and protein-ligand interactions. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 23, p. 1326, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2024.03.015>. Acesso em: 20 jun. 2025.

CASTILLEJOS-LÓPEZ, M. *et al.* Ivermectin: a controversial focal point during the COVID-19 pandemic. **Life**, v. 12, p. 11-13, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/life12091384>. Acesso em: 4 maio 2025.

CHAI, J.; JUNG, B.; HONG, S. Albendazole and mebendazole as anti-parasitic and anti-cancer agents: an update. **Korean Journal of Parasitology**, v. 59, p. 191-195, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3347/kjp.2021.59.3.189>. Acesso em: 23 jun. 2025.

CHE, X.; ZHANG, L. Blind docking methods have been inappropriately used in most network pharmacology analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 16, p. 1-4, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1566772>. Acesso em: 20 jun. 2025.

CHEN, I.; KUBO, Y. Ivermectin and its target molecules: shared and unique modulation mechanisms of ion channels and receptors by ivermectin. **The Journal of Physiology**, v. 596, p. 1834-1839, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1113/JP275236>. Acesso em: 19 jun. 2025.

CHEN, J. *et al.* Bioactivities and future perspectives of chaetoglobosins. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 1, p. 2-5, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/8574084>. Acesso em: 20 jun. 2025.

CHOUDHARY, S. *et al.* Advances in our understanding of nematode ion channels as potential anthelmintic targets. **International Journal for Parasitology – Drugs and Drug Resistance**, v. 18, p. 53-67, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2021.12.001>. Acesso em: 19 jun. 2025.

CHRZANOWISKI, G. *Saccharomyces Cerevisiae* - an interesting producer of bioactive plant polyphenolic metabolites. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, p. 4-6, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21197343>. Acesso em: 26 jun. 2025.

CIRINCIANI, M. *et al.* Drug mechanism: a bioinformatic update. **Biochemical Pharmacology**, v. 228, p. 2-9, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116078>. Acesso em: 25 jun. 2025.

CRUMP, A. Ivermectin: enigmatic multifaceted ‘wonder’ drug continues to surprise and exceed expectations. **The Journal of Antibiotics**, v. 70, p. 496-501, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ja.2017.11>. Acesso em: 7 mar. 2025.

DALEY, S.; CORDELL, G. A. Alkaloids in contemporary drug discovery to meet global disease needs. **Molecules**, v. 26, p. 6-17, 2021. Disponível em:

<https://doi.org/10.3390/molecules26133800>. Acesso em: 26 jun. 2025.

DANIELEWSKI, M. *et al.* History of biological databases, their Importance, and existence in modern scientific and policy context. **Genes**, v. 16, p. 2-4, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/genes16010100>. Acesso em: 26 jun. 2025.

DARLAMI, J.; SHARMA, S. The role of physicochemical and topological parameters in drug design. **Frontiers in Drug Discovery**, v. 4, p. 2-4, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fddsv.2024.1424402>. Acesso em: 26 jun. 2025.

DEIANA, G. *et al.* One world, one health: zoonotic diseases, parasitic diseases, and infectious diseases. **Healthcare**, v. 12, p. 2-3, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/healthcare12090922>. Acesso em: 17 jun. 2025.

DIAS, L. C. **Não há mundo seguro sem ciência: a luta de um cientista contra as pseudociências**. São Paulo: Paraquedas, 2024.

DONG, L.; ZHANG, J. Research progress of avermectin: A minireview based on the structural derivatization of avermectin. **Advanced Agrochem**, v. 1, p. 101-106, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.aac.2022.11.001>. Acesso em: 23 maio 2025.

EBERHARDT, J. *et al.* AutoDock vina 1.2.0: new docking methods, expanded force field, and python bindings. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 61, p. 3891-3898, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203>. Acesso em: 24 maio 2025.

EGBUNA, C.; AKRAM, M.; IFERMEJE, J. C. **Neglected tropical diseases and phytochemicals in drug discovery**. 1. ed. Nigeria: Wiley, p. 15, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/9781119617143.ch3>. Acesso em: 28 maio 2025.

EISHEWY, K. Nematode helminths of the small intestine. *In*: EISHEWY, K. **Medical Parasitology: A Body System Approach**. Londres: Springer Cham, 2024, p. 13. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-031-64736-9>. Acesso em: 7 jun. 2025.

FIGUEIREDO, L. A. *et al.* Dominance of P-glycoprotein 12 in phenotypic resistance conversion against ivermectin in *Caenorhabditis elegans*. **PLoS One**, v. 13, p. 2, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192995>. Acesso em: 23 maio 2025.

FOLAHAN, F. F. Neglected tropical diseases: progress and expectations. **The Lancet Microbe**, v. 4, p. e137-138, 2023. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00029-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00029-0). Acesso em: 11 mar. 2025.

FORLI, S. *et al.* Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. **Nature Protocols**, v. 11, p. 905-916, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nprot.2016.051>. Acesso em: 4 jun. 2025.

FREEMAN, S. A.; GRINSTEIN, S.; ORLOWSKI, J. Determinants, maintenance, and function of organellar pH. **American Physiological Society**, v. 103, p. 515, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2022>. Acesso em: 15 maio 2025.

FU, L. *et al.* ADMETlab 3.0: an updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support. **Nucleic Acids Research**, v. 52, p. 423-429, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae236>. Acesso em: 20 maio 2025.

FURNIVAL-ADAMS, J. *et al.* Ivermectin resistance mechanisms in ectoparasites: a scoping review. **Parasitology Research**, v. 123, p. 5-8, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00436-024-08223-z>. Acesso em: 19 jun. 2025.

GAO, S. *et al.* Rhizovarins A-F, indole-diterpenes from the mangrove-derived endophytic fungus *Mucor irregularis* QEN-189. **Journal of Natural Products**, v. 79, p. 2067-2070, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.6b00403>. Acesso em: 27 jun. 2025.

GE, J. *et al.* Natural terpenoids with anti-inflammatory activities: potential leads for anti-inflammatory drug discovery. **Bioorganic Chemistry**, v. 124, p. 8-10, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.105817>. Acesso em: 25 jun. 2025.

GENG, J. J. *et al.* A checklist of nematodes (Nematoda) from Shanxi Province, North China. **Russian Journal of Nematology**, v. 30, p. 43-54, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.24412/0869-6918-2022-1-43-68>. Acesso em: 17 jun. 2025.

GYAPONG, J. O. *et al.* Current state and future directions of interventions for neglected tropical diseases. **Nature Human Behaviour**, v. 1, p. 3, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41562-025-02219-0>. Acesso em: 15 jun. 2025.

HAILU, T. *et al.* Efficacy of Single Dose Ivermectin Against *Strongyloides stercoralis* Infection Among Primary School Children in Amhara National Regional State. **Infectious Diseases: Research and Treatment**, v. 13, p. 2, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1178633720932544>. Acesso em: 28 jun. 2025.

HAO, Z. *et al.* Preparation of the starch-lipid complexes by ultrasound treatment: exploring the interactions using molecular docking. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 237, p. 9-10, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124187>. Acesso em: 18 jun. 2025.

HEINRICH, M.; MAH, J.; AMIRKIA, V. Alkaloids used as medicines: structural phytochemistry meets biodiversity - an update and forward look. **Molecules**, v. 26, p. 3-6, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26071836>. Acesso em: 25 jun. 2025.

HERAVI, M. M. *et al.* Synthesis of indole derivatives as prevalent moieties present in selected alkaloids. **Royal Society of Chemistry**, v. 11, p. 33588, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/D1RA05972F>. Acesso em: 9 maio 2025.

HIBBS, R. E.; GOUAUX, E. Principles of activation and permeation in an anion-selective cys-loop receptor. **Nature**, v. 474, p. 54-60, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature10139>. Acesso em: 19 jun. 2025.

HILL, A. D.; REILLY, P. J. Scoring functions for AutoDock. *In*: LÜTTEKE, T.; FRANK, M. **Glycoinformatics**. Nova Iorque: Humana, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2343-4>. Acesso em: 4 maio 2025.

- HODDA, M. Phylum Nematoda: a classification, catalogue and index of valid genera, with a census of valid species. **Zootaxa**, v. 5114, p. 4-5, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.11646/zootaxa.5114.1.1>. Acesso em: 17 jun. 2025.
- HUANG, G. *et al.* Pentacyclic cytochalasins and their derivatives from the endophytic fungus *Phomopsis* sp. xz-18. **Molecules**, v. 26, p. 8, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules26216505>. Acesso em: 5 maio 2025.
- HUDU, S. A. *et al.* An insight into the success, challenges, and future perspectives of eliminating neglected tropical disease. **Scientific African**, v. 24, p. 3-4, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2024.e02165>. Acesso em: 7 mar. 2025.
- ISLAM, M. S. *et al.* COVID-19-related infodemic and its impact on public health: a global social media analysis. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, p. 1622-1624, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0812>. Acesso em: 4 maio 2025.
- KAISAR, M. *et al.* Perspectives review and challenges in biological databases integration. **Alfarama Journal of Basic & Applied Sciences**, v. 3, p. 347, 2022. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.21608/ajbas.2022.105632.1078>. Acesso em: 24 jun. 2025.
- KAJI, M. D. *et al.* Structural mechanism underlying the differential effects of ivermectin and moxidectin on the *C. elegans* glutamate-gated chloride channel GLC-2. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 145, p. 2-4, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112380>. Acesso em: 20 maio 2025.
- KAMINSKY, R.; MÄSER, P. Global impact of parasitic infections and the importance of parasite control. **Frontiers in Parasitology**, v. 4, p. 2-3, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpara.2025.1546195>. Acesso em: 17 jun. 2025.
- KAUR, B.; BLAVO, C.; PARMAR, M. S. Ivermectin: a multifaceted drug with a potential beyond anti-parasitic therapy. **Cureus**, v. 16, p. 3, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.56025>. Acesso em: 18 jun. 2025.
- KHANGEMBAM, R. *et al.* Effect of synergists on ivermectin resistance in field populations of *Rhipicephalus* (Boophilus) *microplus* from Punjab districts, India. **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 9, p. 683, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.02.005>. Acesso em: 4 maio 2025.
- KIEFFER, M. E.; CHUANG, K. V.; REISMAN, S. E. Copper-catalyzed diastereoselective arylation of tryptophan derivatives: total synthesis of (+)-naseezines A and B. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, p. 5558-5559, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/ja4023557>. Acesso em: 27 jun. 2025.
- KIM, S. *et al.* PubChem 2025 update. **Nucleic Acids Research**, v. 53, p. 1516-1520, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1059>. Acesso em: 20 jun. 2025.
- KRALJ, S.; JUKIČ, M.; BREN, U. Molecular filters in medicinal chemistry. **Encyclopedia**, v. 3, p. 503-505, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/encyclopedia3020035>. Acesso

em: 26 jun. 2025.

LAINING, R. *et al.* Transcriptomic analyses implicate neuronal plasticity and chloride homeostasis in ivermectin resistance and response to treatment in a parasitic nematode. **PLoS Pathogens**, v. 2, p. 23, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010545>. Acesso em: 14 maio 2025.

LAMASSIAUDE, N. *et al.* Pharmacological characterization of novel heteromeric GluCl subtypes from *Caenorhabditis elegans* and parasitic nematodes. **British Journal of Pharmacology**, v. 179, p. 1274, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bph.15703>. Acesso em: 16 maio 2025.

LECLERC, A.; FOURNIER, P. The role of alkaloids in natural products chemistry. **International Journal of Herbal Medicine**, v. 12, p.7-9, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.22271/flora.2024.v12.i5a.945>. Acesso em: 25 jun. 2025.

LE GALL, V. L.; KLAFKE, G. M.; TORRES, T. T. Detoxification mechanisms involved in ivermectin resistance in the cattle tick, *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. **Scientific Reports**, v. 8, p. 3-4, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30907-7>. Acesso em: 19 jun. 2025.

LI, T. *et al.* New cytotoxic cytochalasans from a plant-associated fungus *Chaetomium globosum* kz-19. **Marine Drugs**, v. 19, p. 6, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/md19080438>. Acesso em: 4 maio 2025.

LI, Y. *et al.* Quantum molecular docking with a quantum-inspired algorithm. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 20, p. 6689, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.4c00141>. Acesso em: 18 jun. 2025.

LIPINSKI, C. A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, p. 3-14, 1997. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1). Acesso em: 26 jun. 2025.

LIU, S. *et al.* Species diversity, molecular phylogeny, and ecological habits of *Fomitopsis* (Polyporales, Basidiomycota). **Frontiers in Microbiology**, v. 13, p. 2, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.859411>. Acesso em: 9 maio 2025.

LLUCH-GALCERÁ, J. J. *et al.* Epidemia de escabiosis: los nuevos retos de una enfermedad ancestral. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 144, p. 134, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.07.017>. Acesso em: 24 jun. 2025.

LOW, Z. J. *et al.* Sungeidines from a non-canonical enediyne biosynthetic pathway. **Journal of the American Chemical Society**, v. 142, p. 1674-1676, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jacs.9b10086>. Acesso em: 2 mar. 2025.

MA, L. *et al.* Database commons: a catalog of worldwide biological databases. **Genomics, Proteomics & Bioinformatics**, v. 21, p. 1055-1056, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2022.12.004>. Acesso em: 20 jun. 2025.

MACIEL, A. M. S. *et al.* Análise cienciométrica da pesquisa sobre tracoma no Brasil, 2000–2020. **Revista de Saúde Pública**, v. 56, p. 10, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056004144>. Acesso em: 1 mar. 2025.

MARTIN, R. J. *et al.* Ivermectin: an anthelmintic, an insecticide, and much more. **Trends in Parasitology**, v. 37, p. 49-55, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.10.005>. Acesso em: 4 mai. 2025.

MARTÍNEZ-ROSELL, G.; GIORGINO, T.; de FABRITIIS, G. PlayMolecule ProteinPrepare: a web application for protein preparation for molecular dynamics simulations. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 57, n. 7, p. 1511–1516, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.7b00190>. Acesso em: 29 jun. 2025.

MARUNAKA, Y. Physiological roles of chloride ions in bodily and cellular functions. **The Journal of Physiological Sciences**, v. 73, p. 3-10, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12576-023-00889-x>. Acesso em: 19 jun. 2025.

MATEEV, E. *et al.* Validation through re-docking, cross-docking and ligand enrichment in various well-resoluted MAO-B receptors. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 13, n. 3, p. 1099-1106, 2022. Disponível em: [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.13\(3\).1099-07](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.13(3).1099-07). Acesso em: 8 maio 2025.

MIRANDA, D. V. *et al.* Use of ChemSketch for the elaboration of molecular models and its potentialities of application in the teaching of the CTS/CTSA approach. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, p. 8203-8205, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv7n1-557>. Acesso em: 20 jun. 2025.

MISHRA, A. *et al.* A review on cardiac manifestation of parasitic infection. **Tropical Parasitology**, v. 13, p. 9-10, 2023. Disponível em: https://doi.org/10.4103/tp.tp_45_21. Acesso em: 18 jun. 2025.

MITRA, D. *et al.* Evolution of bioinformatics and its impact on modern bio-science in the twenty-first century: Special attention to pharmacology, plant science and drug discovery. **Computational Toxicology**, v. 24, p. 3-6, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.comtox.2022.100248>. Acesso em: 26 jun. 2025.

MÖBITZ, H. Design principles for balancing lipophilicity and permeability in beyond rule of 5 space. **ChemMedChem**, v. 19, p. 2-4, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cmde.202300395>. Acesso em: 27 jun. 2025.

MOKIEVSKY, V. *et al.* Guidelines for species descriptions of free-living aquatic nematodes: characters, measurements and their presentation in taxonomic publications. **Zootaxa**, v. 5543, p. 225-229, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.11646/zootaxa.5543.2.4>. Acesso em: 17 jun. 2025.

MONTEIRO, A. C. da S. *et al.* Intestinal parasitism and related risk factors for primary school students in João Pessoa, northeast Brazil. **Bioscience Journal**, v. 34, p. 1063-1069, 2018. Disponível em: <http://doi.org/10.14393/BJ-v34n1a2018-39899>. Acesso em: 7 maio 2025.

MOZAFFARI, S. *et al.* Structural bioinformatics for rational drug design. **Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis**, v. 9, p. 3-7, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2025.102691>. Acesso em: 26 jun. 2025.

MULLARD, A. Re-assessing the rule of 5, two decades on. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 17, p. 777, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.197>. Acesso em: 27 jun. 2025.

NCUBE, N. B. Q. *et al.* A combined strategies intervention on the World Health Organization prescribing indicators: A quasi-randomised trial. **African Journal of Primary Health & Family Medicine**, v. 16, p. 3-4, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.4102/phcfm.v16i1.3943>. Acesso em: 23 jun. 2025.

NEEVEL, A. M. G. *et al.* Unequal distribution of innovation efforts for neglected tropical diseases: the role of funding evaluation criteria. **Health**, v. 16, p. 495-504, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.4236/health.2024.165034>. Acesso em: 15 jun. 2025.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, p. 772-777, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>. Acesso em: 4 mar. 2025.

NICOLAS, P. *et al.* Potential metabolic resistance mechanisms to ivermectin in *Anopheles gambiae*: a synergist bioassay study. **Parasites & Vectors**, v. 14, p. 2-3, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04675-9>. Acesso em: 20 maio 2025.

NIU, J. *et al.* The chemical structures and biological activities of indole diterpenoids. **Natural Products and Bioprospecting**, v. 13, p. 10, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13659-022-00368-7>. Acesso em: 3 mar. 2025.

NURK, S. *et al.* The complete sequence of a human genome. **Science**, v. 376, p. 44-47, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abj6987>. Acesso em: 20 jun. 2025.

O'BOYLE, N. M. *et al.* Open Babel: an open chemical toolbox. **Journal of Cheminformatics**, v. 3, p. 7-12, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33>. Acesso em: 20 jun. 2025.

OLIVEIRA, M. *et al.* An overview of the recent advances in antimicrobial resistance. **Microorganisms**, v. 12, p. 3-5, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms12091920>. Acesso em: 10 jun. 2025.

OZDEMIR, O. Loeffler's syndrome: a type of eosinophilic pneumonia mimicking community-acquired pneumonia and asthma that arises from *Ascaris lumbricoides* in a child. **Northern Clinics of Istanbul**, v. 7, p. 507, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.14744/nci.2020.40121>. Acesso em: 24 abr. 2025.

PAGGI, J. M.; PANDIT, A.; DROR, R. O. The art and science of *Molecular Docking*. **Annual Review of Biochemistry**, v. 93, p. 391, 2024. Disponível em: doi.org/10.1146/annurev-biochem-030222-120000. Acesso em: 18 jun. 2025.

QIAN, K. *et al.* Characterization of glutamate-gated chloride channel in *Tribolium castaneum*.

Insects, v. 14, p. 8, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/insects14070580>. Acesso em: 21 mar. 2025.

RAO, S. P. S. *et al.* Drug discovery for parasitic diseases: powered by technology, enabled by pharmacology, informed by clinical science. **Trends in Parasitology**, v. 39, p. 26-265, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2023.01.010>. Acesso em: 10 jun. 2025.

REDDY, P. *et al.* Tremorgenic mycotoxins: structure diversity and biological activity. **Toxins**, v. 11, p. 4, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/toxins11050302>. Acesso em: 6 mar. 2025.

REMKO, M.; REMKOVÁ, A.; BROER, R. A comparative study of molecular structure, pKa, lipophilicity, solubility, absorption and polar surface area of some antiplatelet drugs. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, p. 2-10, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms17030388>. Acesso em: 26 jun. 2025.

RENDIC, S. P. Metabolism and interactions of ivermectin with human cytochrome P450 enzymes and drug transporters, possible adverse and toxic effects. **Archives of Toxicology**, v. 95, p. 1536, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03025-z>. Acesso em: 15 maio 2025.

RIBEIRO, B. A. *et al.* Chemical diversity of secondary metabolites produced by brazilian endophytic fungi. **Current Microbiology**, v. 78, p. 34-39, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02264-0>. Acesso em: 27 jun. 2025.

RIZVI, S. A. A. *et al.* Introduction to traditional medicine and their role in prevention and treatment of emerging and re-emerging diseases. **Biomolecules**, v. 12, p. 2, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom12101442>. Acesso em: 6 mar. 2025.

RODRIGUES, M. J. Natural products: sources and applications. **Applied Sciences**, v. 15, p. 1-4, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/app15041716>. Acesso em: 24 jun. 2025.

RUIZ-MAY, E. *et al.* Comparative proteome analysis of the midgut of *Rhipicephalus microplus* (Acari: Ixodidae) strains with contrasting resistance to ivermectin reveals the activation of proteins involved in the detoxification metabolism. **Journal of Proteomics**, v. 263, p. 3, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2022.104618>. Acesso em: 20 maio 2025.

RUTZ, A. *et al.* The LOTUS initiative for open knowledge management in natural products research. **eLife**, v. 11, p. 1-4, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.7554/eLife.70780>. Acesso em: 3 maio 2025.

SAHU, D. *et al.* A review on molecular docking as an interpretative tool for molecular targets in disease management. **ASSAY and Drug Development Technologies**, v. 22, p. 3-4, 2024. Disponível em: doi.org/10.1089/adt.2023.060. Acesso em: 18 jun. 2025.

SANTEN, J. A. V. *et al.* The Natural Products Atlas 2.0: a database of microbially-derived natural products. **Nucleic Acids Research**, v. 50, p. 1318, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab941>. Acesso em: 29 abr. 2025.

SAPUNDZHI, F. I.; POPSTOILOV, M. S. Protein structure alignment and RMSD calculations. **European Peptide Society**, v. 1, p. 283, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.17952/36EPS.2022.283>. Acesso em: 4 maio 2025.

SAYERS, E. W. *et al.* Database resources of the National Center for Biotechnology Information in 2025. **Nucleic Acids Research**, v. 53, p. 21-24, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae979>. Acesso em: 20 jun. 2025.

SAYERS, E. W. *et al.* GenBank. **Nucleic Acids Research**, v. 48, p. 84-86, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/gkz956>. Acesso em: 25 jun. 2025.

SETEGN, A.; AMARE, G. A.; MIHRET, Y. Wolbachia and lymphatic filarial nematodes and their implications in the pathogenesis of the disease. **Journal of Parasitology Research**, v. 2024, p. 2-3, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2024/3476951>. Acesso em: 17 jun. 2025.

SHAFIEE, A. *et al.* Ivermectin under scrutiny: a systematic review and meta-analysis of efficacy and possible sources of controversies in COVID-19 patients. **Virology Journal**, v. 19, p. 4-15, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01829-8>. Acesso em: 19 jun. 2025.

SHANG, Z. *et al.* Cytochalasins from an australian marine sediment-derived *Phomopsis* sp. (CMB-M0042F): acid-mediated intramolecular cycloadditions enhance chemical diversity. **Journal of Organic Chemistry**, v. 82, p. 9705-9706, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01793>. Acesso em: 27 jun. 2025.

SHEEHAN, D. P.; HEBERT, M. R.; KEOGH, D. M. Concentration cell powered by a chemically asymmetric membrane: Experiment. **Sustainable Energy Technologies and Assessments**, v. 52, p. 3-4, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.seta.2022.102194>. Acesso em: 19 jun. 2025.

SILVA, R. C. C. da; ALVES, M. C. S. The advances and challenges of bioinformatics applied to health: a review. **Diversitas Journal**, v. 9, p. 1362, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.48017/dj.v9i3.2910>. Acesso em: 4 mai. 2025.

SUGIMOTO, K. *et al.* Isolation of amoenamide A and five antipodal prenylated alkaloids from *Aspergillus amoenus* NRRL 35600. **Tetrahedron Letters**, v. 58, p. 2798-2799, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.05.057>. Acesso em: 27 jun. 2025.

SULIK, M. *et al.* Antiparasitic activity of ivermectin: Four decades of research into a “wonder drug”. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 261, p. 3-11, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115838>. Acesso em: 19 jun. 2025.

TENEVA, D.; DENEV, P. Biologically active compounds from probiotic microorganisms and plant extracts used as biopreservatives. **Microorganisms**, v. 11, p. 6-12, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms11081896>. Acesso em: 25 jun. 2025.

TORRES, P. H. M. *et al.* Key topics in molecular docking for drug design. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, p. 17, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms20184574>. Acesso em: 23 mar. 2025.

VALLI, M. *et al.* Identification of natural cytochalasins as leads for neglected tropical diseases drug discovery. **PLoS One**, v. 17, p. 2, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275002>. Acesso em: 6 jun. 2025.

VITTORIO, S. *et al.* Addressing docking pose selection with structure-based deep learning: Recent advances, challenges and opportunities. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 23, p. 2142-2145, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2024.05.024>. Acesso em: 18 jun. 2025.

WANG, Y. *et al.* New drug discovery and development from natural products: Advances and strategies. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 264, p. 3-5, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108752>. Acesso em: 23 jun. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Ending the neglect to attain the sustainable development goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030**. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240010352>. Acesso em: 4 mar. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global health observatory: number of people requiring treatment against neglected tropical diseases**. Geneva: WHO, 2024. Disponível em: <https://ourworldindata.org/grapher/interventions-ntds-sdgs>. Acesso em: 7 maio 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Impact global health: annual research & development funding for infectious diseases, 2022**. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: <https://ourworldindata.org/grapher/annual-research-development-funding-for-neglected-tropical-diseases>. Acesso em: 16 jun. 2025.

WINANT, P. *et al.* A review of the synthetic strategies toward dihydropyrrolo[1,2-a]pyrazinones. **Organics**, v. 2, p. 119, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/org2020011>. Acesso em: 9 maio 2025.

WODAK, S. J. *et al.* Critical assessment of methods for predicting the 3D structure of proteins and protein complexes. **Annual Review of Biophysics**, v. 52, p. 196, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-102622-084607>. Acesso em: 26 jun. 2025.

XIE, Y. *et al.* Prevalence trend and burden of neglected parasitic diseases in China from 1990 to 2019: findings from global burden of disease study. **Frontiers**, v. 11, p. 3, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1077723>. Acesso em: 10 maio 2025.

XU, K. *et al.* Antifungal secondary metabolites produced by the fungal endophytes: chemical diversity and potential use in the development of biopesticides. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 3, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.689527>. Acesso em: 9 jun. 2025.

YANG, W. *et al.* Advances in pharmacological activities of terpenoids. **Natural Product Communications**, v. 15, p. 2-9, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1934578X20903555>. Acesso em: 25 jun. 2025.

YOUSSEF, F. S.; ALSHAMMARI, E.; ASHOUR, M. L. Bioactive alkaloids from genus *Aspergillus*: mechanistic interpretation of their antimicrobial and potential SARS-CoV-2 inhibitory activity using molecular modelling. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, p. 2-5, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22041866>. Acesso em: 27 jun. 2025.

YUAN, S.; CHAN, H. C. S.; HU, Z. Using PyMOL as a platform for computational drug design. **WIREs Computational Molecular Science**, v. 7, p. 2-4, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/wcms.1298>. Acesso em: 20 jun. 2025.

ZARNECKA, J. *et al.* Mapping ligand-shape space for protein–ligand systems: distinguishing key-in-lock and hand-in-glove proteins. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 61, p. 1859-1864, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00089>. Acesso em: 17 jun. 2025.

ZDRAZIL, B. *et al.* The ChEMBL database in 2023: a drug discovery platform spanning multiple bioactivity data types and time periods. **Nucleic Acids Research**, v. 52, p. 1180-1192, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1004>. Acesso em: 3 jul. 2024.

ZHU, J. *et al.* Bioactive alkaloids as secondary metabolites from plant endophytic *Aspergillus* Genus. **Molecules**, v. 28, p. 2-8, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules28237789>. Acesso em: 9 maio 2025.

Apêndice A - Seleção do alvo molecular

RCSB PDB Help Contact us MyPDB

Deposit ▾ Search ▾ Visualize ▾ Analyze ▾ Download ▾ Learn ▾ About ▾ Careers COVID-19

Search [Query History](#) [Browse Annotations](#) [MyPDB](#)

QUERY: Full Text = "Glutamate-gated chloride channel" AND Full Text = "ivermectin" MyPDB Login Search API

a) **Advanced Search Query Builder** Help

Full Text

Glutamate-gated chloride channel	Count	✕
AND ivermectin	Count	✕
AND / OR	Add Term	Add Subquery
Add Subquery		Remove Subquery

Search Summary This query matches 14 Structures.

Refinements Tabular Report All Selected

Structure Determination Methodology
 experimental (14)

Scientific Name of Source Organism
 Danio rerio (5)
 Homo sapiens (5)
 Caenorhabditis elegans (4)
 Mus musculus (4)

Taxonomy
 Eukaryota (14)

1 to 14 of 14 Structures Page 1 of 1 25 Sort by Score

5VDI Download File View File

Crystal Structure of Human Glycine Receptor alpha-3 Mutant N38Q Bound to AM-3607, Glycine, and Ivermectin
 Shaffer, P.L., Huang, X., Chen, H.
 (2017) Structure **25**: 945-950.e2
 Released 2017-05-24
 Method X-RAY DIFFRACTION 3.1 Å
 Organisms [Homo sapiens](#)
 Macromolecule [Glycine receptor subunit alpha-3 \(protein\)](#)

3RI5 Download File View File

C. elegans glutamate-gated chloride channel (GluCl) in complex with Fab, ivermectin and picrotoxin
 Hibbs, R.E., Gouaux, E.
 (2011) Nature **474**: 54-60
 Released 2011-05-25
 Method X-RAY DIFFRACTION 3.4 Å
 Organisms [Caenorhabditis elegans](#)
[Mus musculus](#)

3RIF Download File View File

C. elegans glutamate-gated chloride channel (GluCl) in complex with Fab, ivermectin and glutamate.
 Hibbs, R.E., Gouaux, E.
 (2011) Nature **474**: 54-60
 Released 2011-05-25
 Method X-RAY DIFFRACTION 3.345 Å
 Organisms [Caenorhabditis elegans](#)
[Mus musculus](#)

3RIA Download File View File

C. elegans glutamate-gated chloride channel (GluCl) in complex with Fab, ivermectin and iodide.
 Hibbs, R.E., Gouaux, E.
 (2011) Nature **474**: 54-60
 Released 2011-05-25
 Method X-RAY DIFFRACTION 3.8 Å
 Organisms [Caenorhabditis elegans](#)
[Mus musculus](#)

3RHW Download File View File

C. elegans glutamate-gated chloride channel (GluCl) in complex with Fab and ivermectin
 Hibbs, R.E., Gouaux, E.
 (2011) Nature **474**: 54-60
 Released 2011-05-25
 Method X-RAY DIFFRACTION 3.26 Å
 Organisms [Caenorhabditis elegans](#)
[Mus musculus](#)

c)

Fonte: Elaborada pelo autor (2024).

Legenda: a) Realização da busca por meio dos termos “Glutamate-gated chloride channel” e “ivermectin” no banco de dados PDB (disponível no endereço: <https://www.rcsb.org/>);

b) Resultados obtidos por meio da busca proposta;


c) Estruturas tridimensionais disponíveis que constituem representações de Proteínas GluCl e algumas informações importantes, como os ligantes presentes em cada modelo e sua resolução.

Apêndice B - Protonação do modelo do alvo molecular 3RHW na plataforma PlayMolecule, subseção ProteinPrepare

Proteinprepare

ProteinPrepare despite it's name prepares proteins but also other systems including nucleic acids

EXAMPLES  DOCS  CITE 






a)

Job Tracking

 Queue Status: **running**

 Filter Jobs 

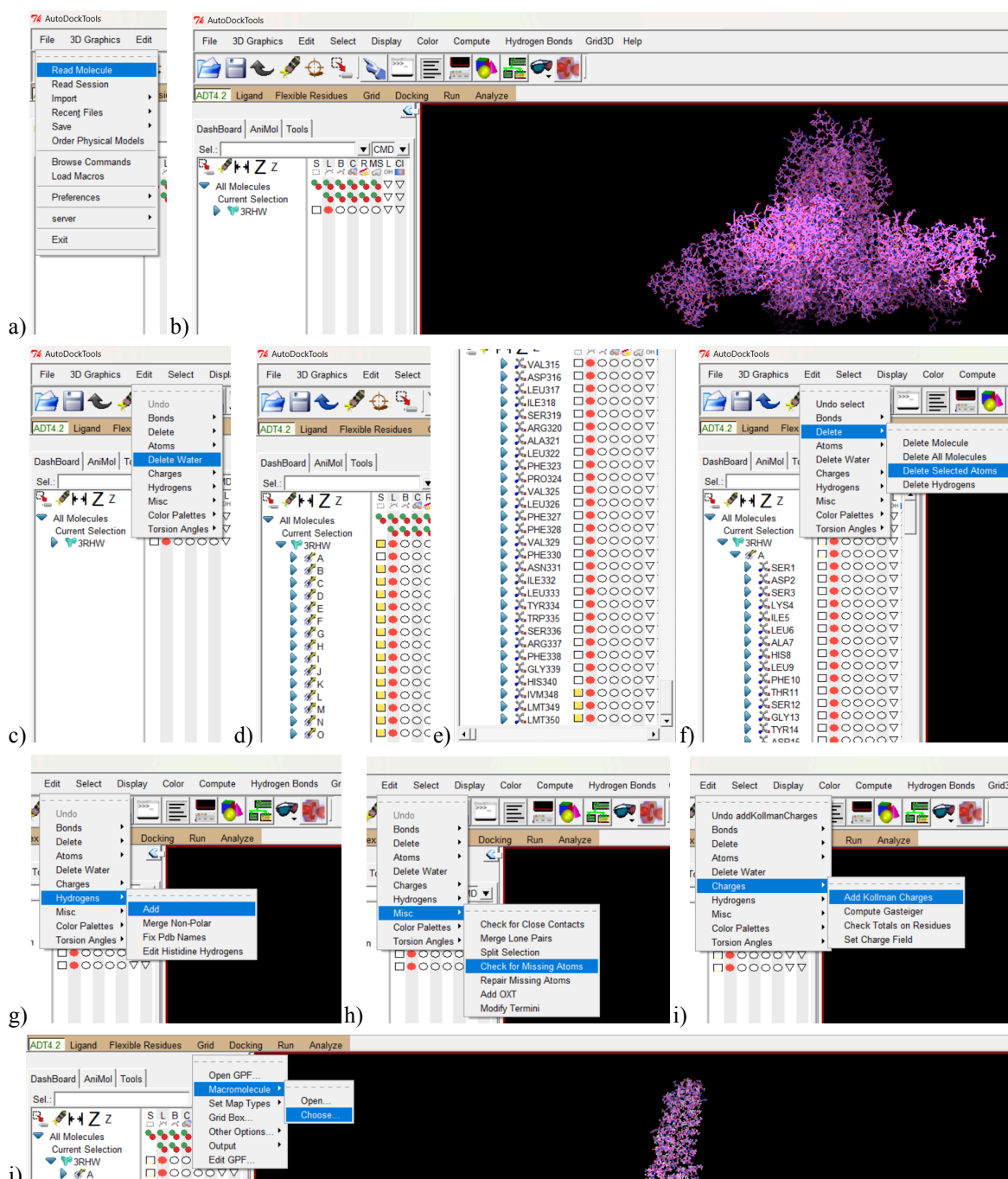
Job ID	Tool	Name	Status
B6E7569D 	ProteinPrep...	3RHW	 

b)

Fonte: Elaborada pelo autor (2024).

Legenda: a) Realização da protonação do modelo da proteína, de código PDB 3RHW, por meio da ferramenta “ProteinPrepare”, na plataforma PlayMolecule (disponível no endereço: <https://open.playmolecule.org/tools/proteinprepare>);
b) Interface do trabalho em andamento.

Apêndice C - Preparo do modelo do alvo molecular 3RHW pelo software AutoDock Tools (ADT)



Fonte: Elaborada pelo autor (2024).

Legenda: a) Leitura do arquivo “3RHW.pdb”;

b) Visualização do modelo tridimensional do alvo molecular no software ADT;

c) Deleção de moléculas de água;

d) Seleção das cadeias, exceto a cadeia A, na qual está a região do sítio ativo para estudo;

e) Seleção de ligantes e cofatores que não influenciam no sítio ativo neste momento;

f) Deleção dos átomos selecionados;

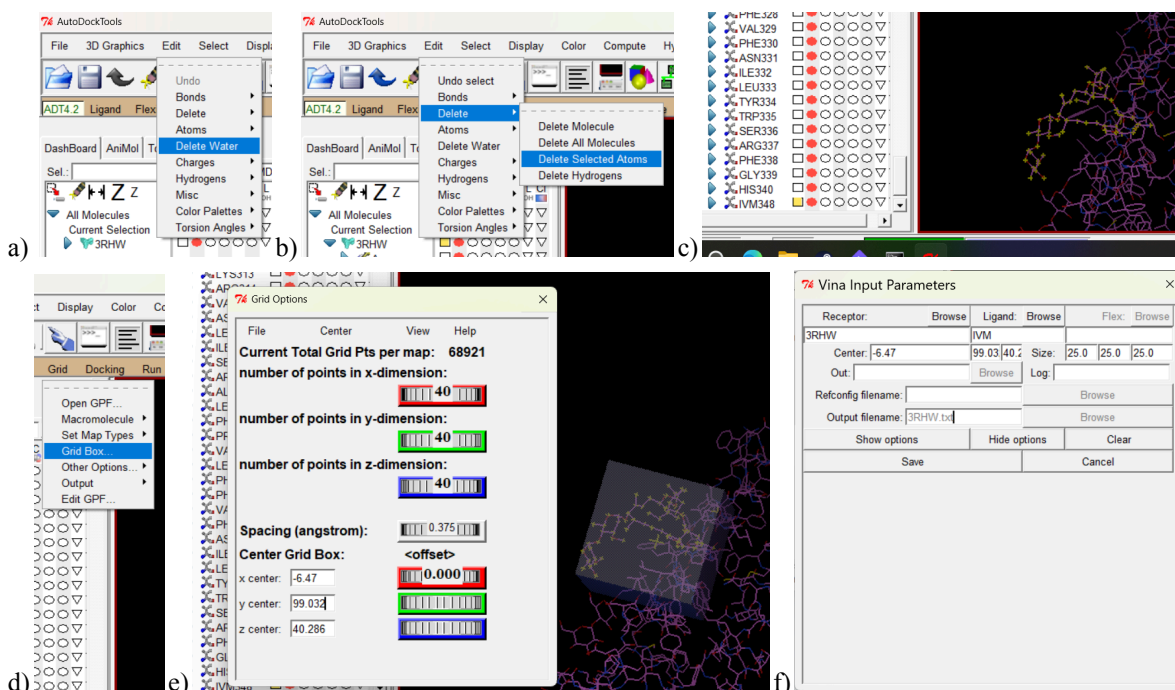
g) Adição de átomos de Hidrogênio;

h) Checagem de átomos perdidos;

i) Adição de cargas de Kollman;

j) Obtenção do modelo do alvo molecular preparado, em formato .PDBQT.

Apêndice D - Seleção da região do sítio ativo no modelo do alvo molecular 3RHW pelo software AutoDock Tools (ADT)



Fonte: Elaborada pelo autor (2024).

Legenda: a) Deleção das moléculas de água, para facilitar a leitura do modelo;

b) Deleção das demais cadeias, exceto a cadeia A onde está a região do sítio ativo;

c) Seleção do ligante Ivermectina, para identificar a região do sítio ativo;

d) Seleção da opção disponível no software para iniciar a definição da região do sítio ativo, também denominado “Grid Box”;

e) Definição das coordenadas e tamanho inicial do *grid box*;

f) Obtenção do arquivo com as informações da região do sítio ativo, intitulado “3RHW.txt”.

Apêndice E - Seleção de outros fármacos de referência

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubMed®

(Glutamate-gated chloride channel) AND (ivermectin)

Advanced Create alert Create RSS Search

User Guide

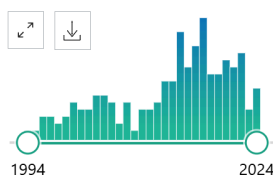
Save Email Send to Sort by: Best match Display options

MY CUSTOM FILTERS

173 results

Page 1 of 18

RESULTS BY YEAR



Characterization of **Glutamate-Gated Chloride Channel** in *Tribolium castaneum*.

1 Qian K, Jiang C, Guan D, Zhuang A, Meng X, Wang J.

Cite *Insects*. 2023 Jun 25;14(7):580. doi: 10.3390/insects14070580.

PMID: 37504587 [Free PMC article](#).

Share The **glutamate-gated chloride channels** (GluCl_s) play essential roles in signal transduction by regulating fast inhibitory synaptic transmission in the nervous system of invertebrates. ...Homology modeling of TcGluCl-3a showed that the exon 3 coding prot ...

a)

[Structural mechanism underlying the differential effects of ivermectin and moxidectin on the *C. elegans* glutamate-gated chloride channel GLC-2.](#)

2 Kaji MD, Noonan JD, Geary TG, Beech RN.

Biomed Pharmacother. 2022 Jan;145:112380. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112380. Epub 2021 Nov 5.

Share PMID: 34749053 [Free article](#).

[Glutamate-gated chloride channels and the mode of action of the avermectin/milbemycin anthelmintics.](#)

5 Wolstenholme AJ, Rogers AT.

Parasitology. 2005;131 Suppl:S85-95. doi: 10.1017/S0031182005008218.

Share PMID: 16569295 [Review](#).

b)

Fonte: Elaborada pelo autor (2024).

Legenda: a) Realização da busca por meio dos termos “Glutamate-gated chloride channel” e “Ivermectin” na base de literatura PubMed (disponível no endereço: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>);

b) Alguns artigos selecionados para leitura a partir dos resultados.

Apêndice F - Busca e obtenção dos compostos de origem natural no banco de dados PubChem

An official website of the United States government. [HERE IS HOW YOU KNOW](#)

NIH National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

PubChem About Docs Submit Contact Search PubChem

DATA SOURCES

The Natural Products Atlas

The Natural Products Atlas is designed to cover all microbially-derived natural products published in the peer-reviewed primary scientific literature. The Natural Products Atlas is created by a consortium of data curators from around the world, and is maintained by researchers in the Linington Research Group in the Department of Chemistry at Simon Fraser University in Vancouver, Canada.

Organization	The Natural Products Atlas
Category	Curation Efforts
URL	https://www.npatlas.org/
License Note	The Natural Products Atlas is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.
License URL	https://www.npatlas.org/terms
Contact Name	Jeffrey van Santen
Address	8888 University Dr, Burnaby, BC, Canada
Data Source ID	23777
Data in PubChem	36,399 Live Substances 18,351 Annotations 1 Classification
Last Updated	2024/11/15

a)

PubChem ↑

36,399 results Filters SORT BY Relevance

Mycoglucoapyranose A
Substance SID: 490172251 Compound CID: 170990866
Data Source: The Natural Products Atlas External ID: NPA036588
Data Source Category: Curation Efforts
Deposit Date: 2024-03-22 Last Modified Date: 2024-03-22

Myoichromone A
Substance SID: 490172250 Compound CID: 170990865
Data Source: The Natural Products Atlas External ID: NPA036587
Data Source Category: Curation Efforts
Deposit Date: 2024-03-22 Last Modified Date: 2024-03-22

11-O-acetyl-5R-hydroxysecoapatulolide C.
Substance SID: 490172249 Compound CID: 170990864
Data Source: The Natural Products Atlas External ID: NPA036586
Data Source Category: Curation Efforts
Deposit Date: 2024-03-22 Last Modified Date: 2024-03-22

11-O-acetylsecoapatulolide C
Substance SID: 490172248 Compound CID: 170990863
Data Source: The Natural Products Atlas External ID: NPA036585

DOWNLOAD ×

Summary (Search Results)

CSV JSON XML

COMPRESSION:
 None GZip

Chemical Structure Records

SDF JSON XML ASNT

COORDINATE TYPE:
 2D 3D

NUMBER OF CONFORMERS 1

COMPRESSION:
 None GZip

Chemical Structure Images

PNG

IMAGE SIZE:
 Small Large

COMPRESSION: ZIP ONLY

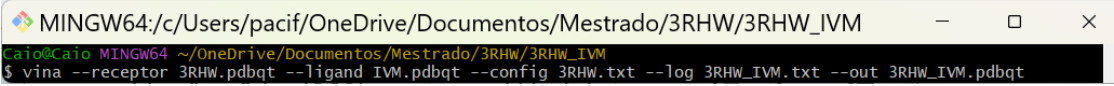
b)

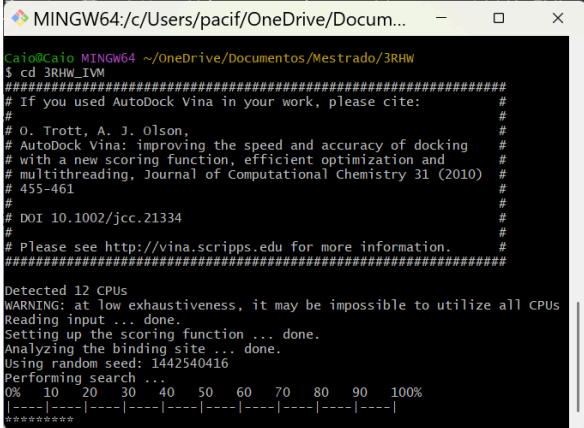
Fonte: Elaborada pelo autor (2024).

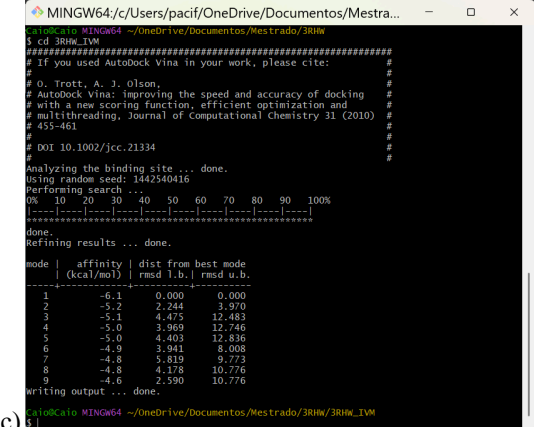
Legenda: a) Subseção disponível no banco de dados primário PubChem que direciona para produtos naturais depositados no banco de dados secundário The Natural Products Atlas (disponível no endereço: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/23777>);

b) Após selecionar a opção “36,399 Live Substances”, o banco de dados direciona para um mecanismo de busca que permite o download dos arquivos das estruturas, em formatos diversos e com coordenadas 2D ou 3D.

Apêndice G - Execução do *Molecular Docking* do ligante Ivermectina frente ao modelo da Proteína GluCl por meio do software AutoDock Vina

a) 

b) 

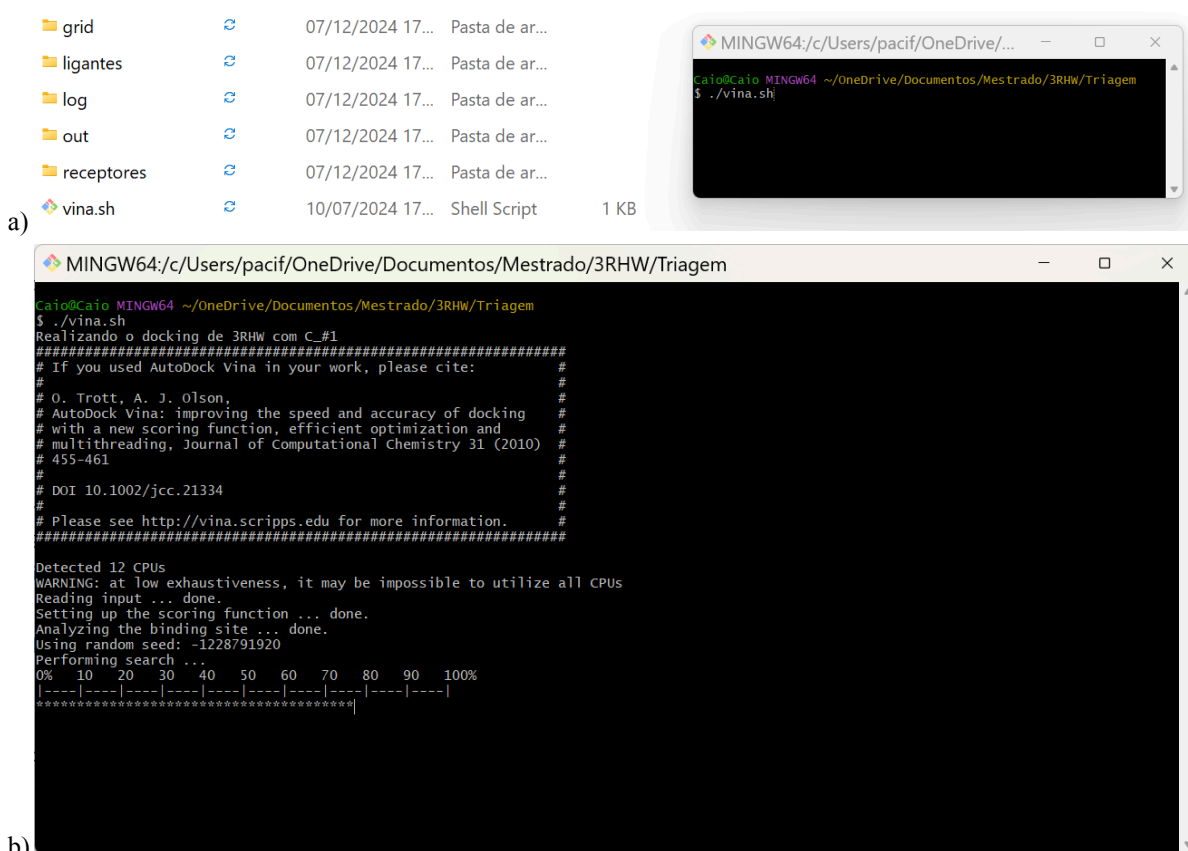
c) 

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-6.1	0.000	0.000
2	-5.2	2.244	3.970
3	-5.1	4.475	12.483
4	-5.0	3.969	12.746
5	-5.0	4.403	12.836
6	-4.9	3.941	8.008
7	-4.8	5.819	9.773
8	-4.8	4.178	10.776
9	-4.6	2.590	10.776

Fonte: Elaborada pelo autor (2024)

- Legenda: a) Comando para execução do ancoramento no software AutoDock Vina, via terminal;
 b) Visualização do ancoramento rígido-flexível em andamento;
 c) Interface do resultado gerado.

Apêndice H - Execução do *Molecular Docking* por meio do software AutoDock Vina com auxílio do *script* para ancoramento de múltiplos ligantes em sequência



Fonte: Elaborada pelo autor (2024).

Legenda: a) Pastas com os respectivos arquivos necessários para a execução do *Molecular Docking* e janela terminal com o comando para execução do *script*;
b) Triagem virtual em andamento.

Apêndice I - Tabela com os resultados de afinidade e interações dos demais compostos que realizaram pelo menos um tipo de interação com o resíduo LEU218

Tabela - Resultados obtidos por meio do ancoramento dos demais compostos de origem natural que realizaram pelo menos um tipo de interação com o resíduo LEU218, com o valor de afinidade e as interações das melhores poses, frente ao modelo da Proteína GluCl

(continua)

Composto	Afinidade (kcal.mol ⁻¹)	Interações por ligação de Hidrogênio	Interações hidrofóbicas	Outras interações
C10322	-6,5	GLN219	SER214 (Amida- π <i>stacked</i>); LEU217 (π -Sigma); LEU218 (π -Alquil e π -Sigma); ILE222 (π -Alquil)	PHE215 (Van der Waals)
C10322_2	-6,1	-	SER214 (Amida- π <i>stacked</i>); LEU218 (π -Alquil e π -Sigma); MET226 (π -Alquil)	PHE215 (Van der Waals)
C8410	-6,4	-	LEU217 e PRO223 (Alquil); LEU218 (π -Sigma); ILE222 (Alquil, π -Alquil e π -Sigma)	MET226 (π -Enxofre)
C8410_2	-6,1	GLN219	LEU218 e ILE222 (Alquil e π -Sigma)	-
C1736	-6,4	-	LEU217 e LEU218 (Alquil); ILE222 (Alquil e π -Sigma); PRO223 (Alquil, π -Alquil e π -Sigma)	MET226 (π -Enxofre)
C1736_2	-6,2	-	LEU218, PRO223 e MET226 (Alquil); ILE222 (π -Alquil e π -Sigma)	-
C12965	-6,4	GLN219	ILE222 e MET226 (Alquil); LEU218 e PRO223 (Alquil e π -Alquil)	-
C11575	-6,4	GLN219	LEU218, PRO223, MET226 e LEU227 (Alquil); ILE222 (π -Alquil)	-

Tabela - Resultados obtidos por meio do ancoramento dos demais compostos de origem natural que realizaram pelo menos um tipo de interação com o resíduo LEU218, com o valor de afinidade e as interações das melhores poses, frente ao modelo da Proteína GluCl

(continuação)

Composto	Afinidade (kcal.mol ⁻¹)	Interações por ligação de Hidrogênio	Interações hidrofóbicas	Outras interações
C26823	-6,4	-	LEU217, LEU218 e ILE222 (Alquil); PRO223 (Alquil e π -Alquil)	MET226 (π -Enxofre)
C26823_2	-6,1	-	LEU218, PRO223 e MET226 (Alquil); ILE222 (π -Sigma)	-
C23456	-6,4	-	LEU218, PRO223, CYS225, MET226 e ILE229 (Alquil); ILE222 (Alquil e π -Sigma)	-
C11295	-6,3	-	LEU218, ILE222, MET226 e LEU227 (Alquil)	-
C7629	-6,2	-	LEU218, ILE222, PRO223 e MET226 (Alquil)	-
C3042	-6,2	-	LEU218, PRO223, CYS225 e ILE229 (Alquil); ILE222 (Alquil e π -Sigma)	-
C22700	-6,2	-	LEU218 e PRO223 (Alquil); ILE222 (Alquil, π -Alquil e π -Sigma)	-
C17194	-6,2	GLN219	LEU218, ILE222 e PRO223 (Alquil e π -Alquil)	MET226 (π -Enxofre); GLN219 (H-C)
C8770	-6,1	GLN219	LEU218, PRO223 e MET226 (Alquil); ILE222 (π -Sigma)	-

Tabela - Resultados obtidos por meio do ancoramento dos demais compostos de origem natural que realizaram pelo menos um tipo de interação com o resíduo LEU218, com o valor de afinidade e as interações das melhores poses, frente ao modelo da Proteína GluCl

(continuação)

Composto	Afinidade (kcal.mol ⁻¹)	Interações por ligação de Hidrogênio	Interações hidrofóbicas	Outras interações
C4916	-6,1	-	LEU218, ILE222, PRO223 e LEU227 (Alquil); MET226 (Alquil e π -Alquil)	PRO223 (H-C)
C192	-6,1	ILE222	LEU218, ILE222, PRO223 e MET226 (Alquil)	-
C25721	-6,1	-	LEU218 e CYS225 (Alquil); PRO223 (π -Alquil); ILE222 (Alquil e π -Sigma)	-
C24625	-6,1	GLN219	ILE222 (π -Sigma); PRO223 e MET226 (Alquil)	LEU218 (H-C)
C18644	-6,1	-	LEU218, PRO223 e MET226 (Alquil); ILE222 (Alquil e π -sigma)	-
C27131	-6,0	GLN219	LEU218, PRO223 e MET226 (Alquil)	-
C25476	-6,0	-	LEU217, LEU218 e MET226 (Alquil); ILE222 (π -sigma); PRO223 (Alquil e π -Alquil)	MET226 (π -Enxofre)
C2404	-6,0	GLN219	LEU218, ILE222 e PRO223 (Alquil)	-
C20464	-6,0	-	LEU218 e ILE222 (Alquil); MET226 (π -Alquil)	-
C20183	-6,0	-	LEU218, ILE222 e PRO223 (Alquil e π -Alquil); LEU227 (π -Alquil)	MET226 (π -Enxofre)

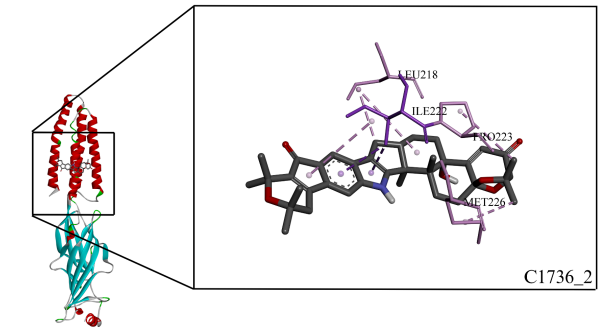
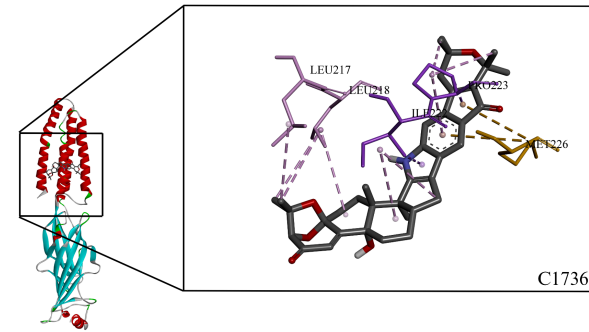
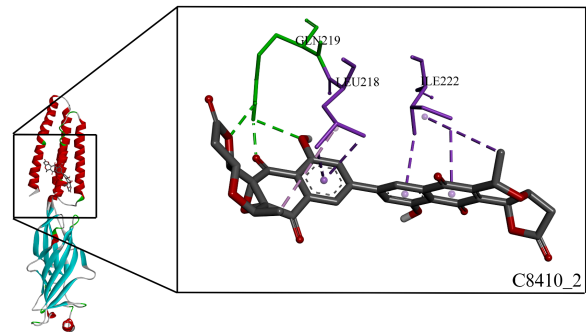
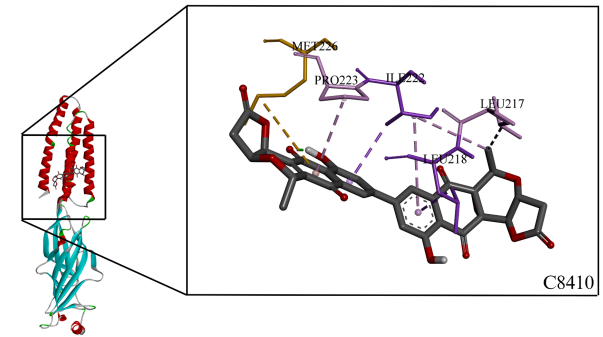
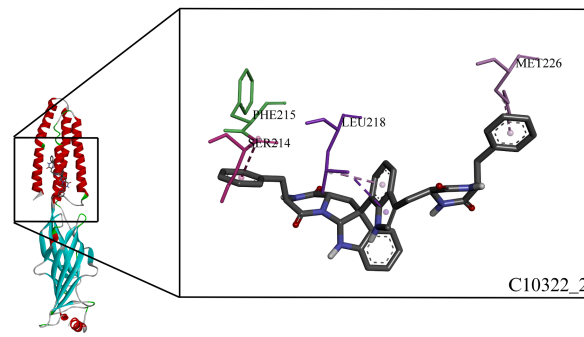
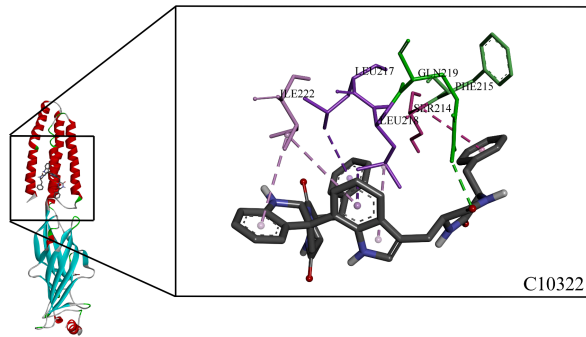
Tabela - Resultados obtidos por meio do ancoramento dos demais compostos de origem natural que realizaram pelo menos um tipo de interação com o resíduo LEU218, com o valor de afinidade e as interações das melhores poses, frente ao modelo da Proteína GluCl

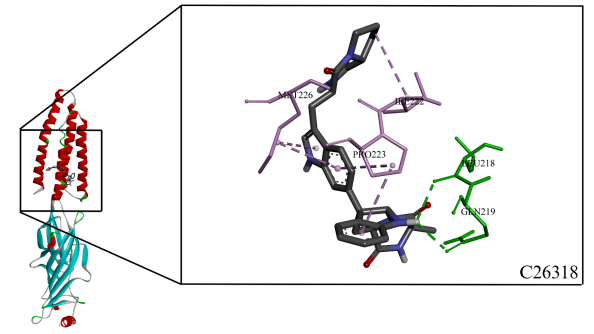
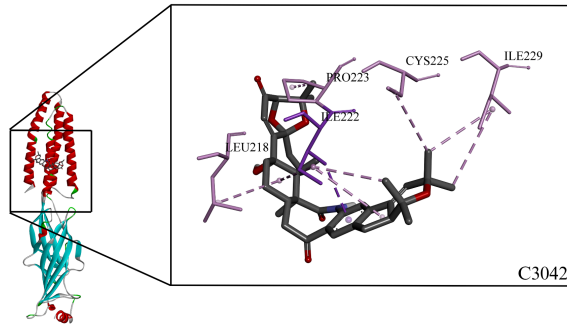
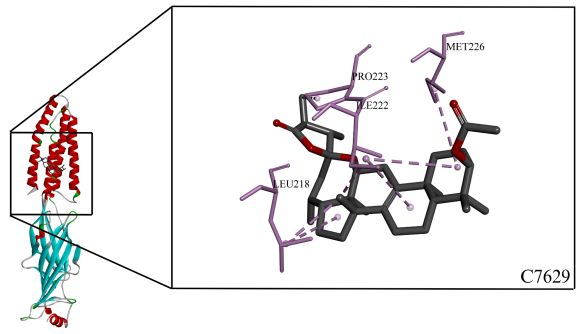
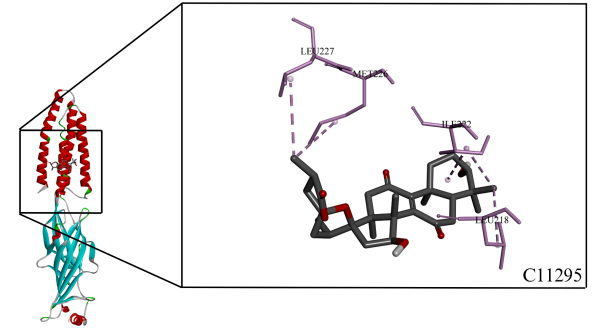
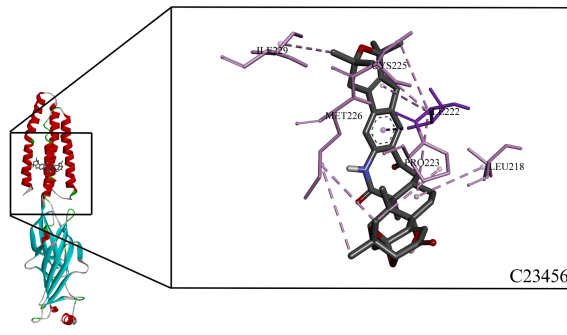
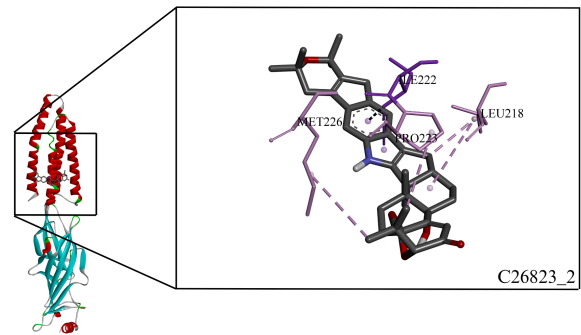
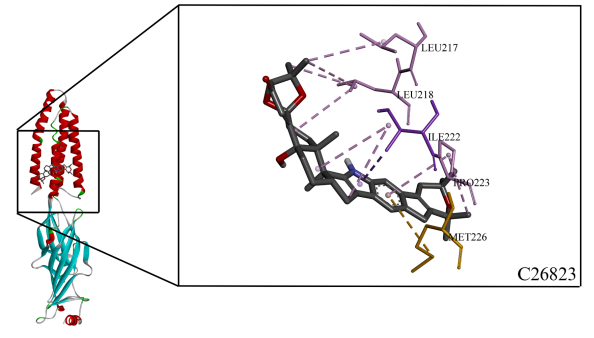
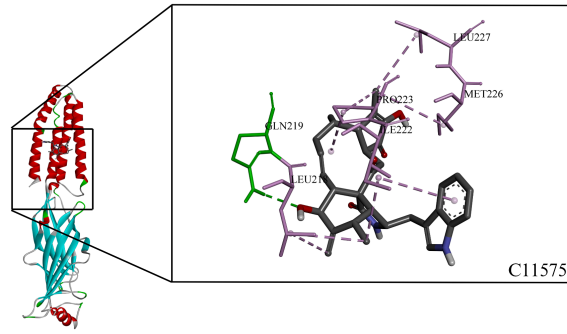
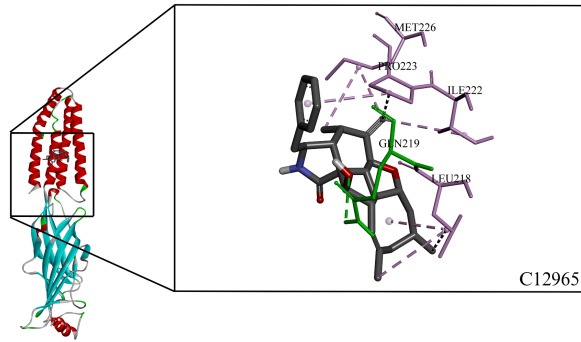
(conclusão)

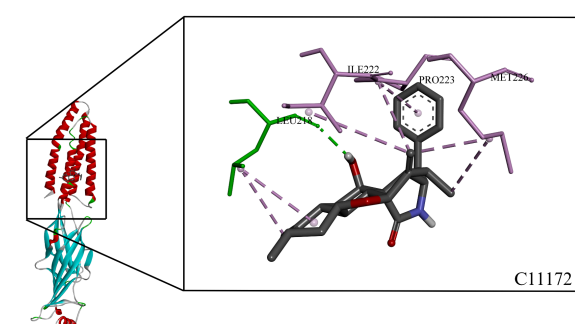
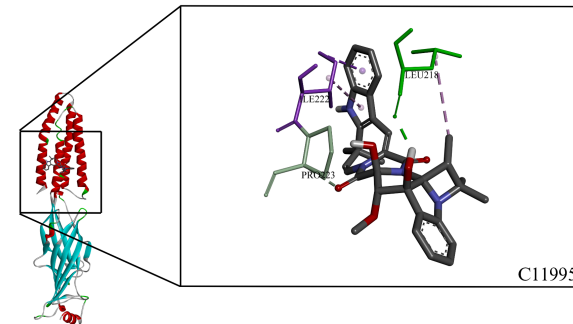
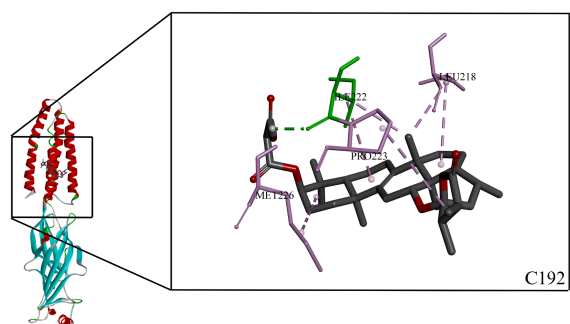
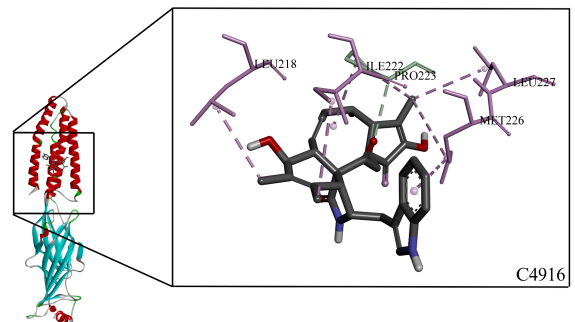
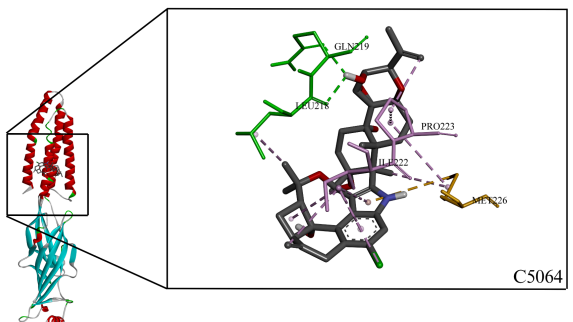
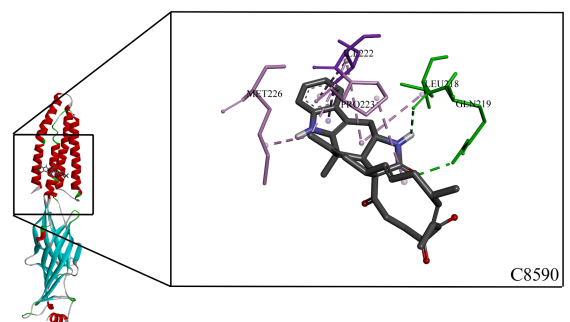
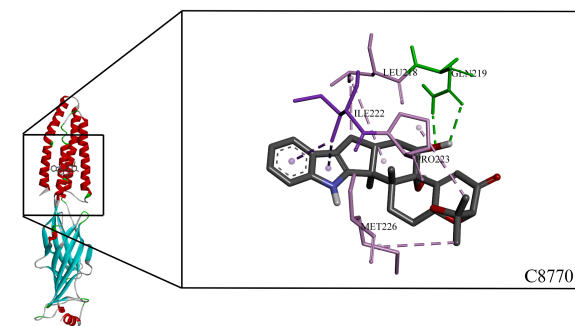
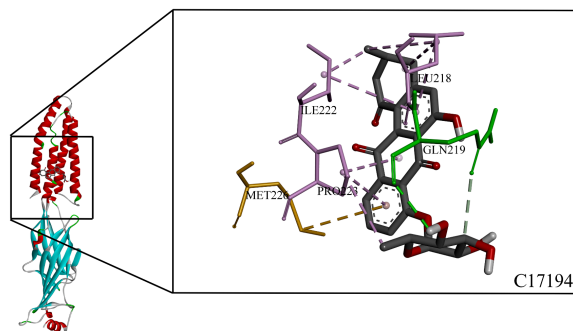
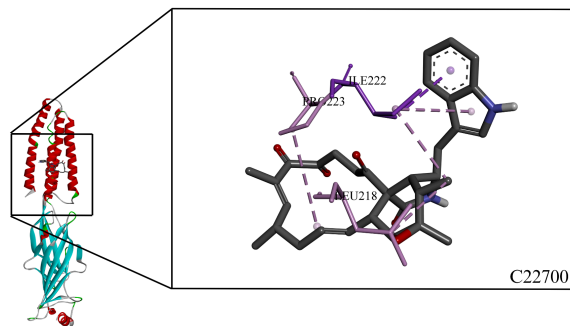
Composto	Afinidade (kcal.mol ⁻¹)	Interações por ligação de Hidrogênio	Interações hidrofóbicas	Outras interações
C17867	-6,0	-	LEU217, LEU218, ILE222 e LEU227 (Alquil); PRO223 e MET226 (π -Alquil)	-
C17774	-6,0	GLN219	LEU218, PRO223 e MET226 (Alquil); ILE222 (Alquil e π -Alquil); ILE229 (π -Alquil)	MET226 (π -Enxofre)
C14875	-6,0	-	LEU218, PRO223 e MET226 (Alquil); ILE222 (Alquil e π -sigma)	-
C14690	-6,0	-	LEU217, LEU218, PRO223 e MET226 (Alquil); ILE222 (Alquil e π -sigma)	-
C13308	-6,0	-	LEU218, ILE222, PRO223, MET226 e ILE229 (Alquil)	-
C12137	-6,0	GLN219	LEU217 e MET226 (Alquil); LEU218 e ILE222 (π -Alquil e π -Sigma); PRO223 (Alquil e π -Alquil)	-

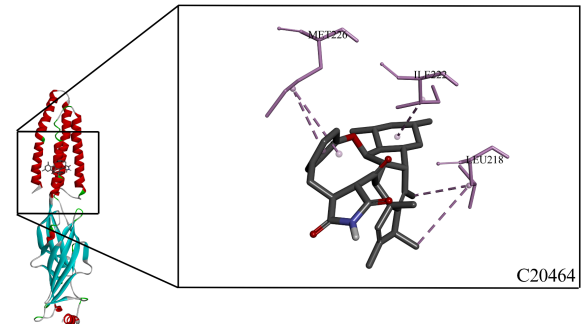
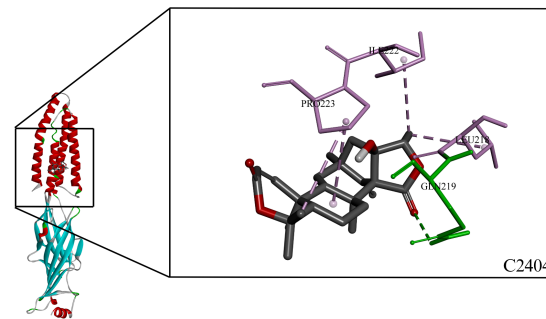
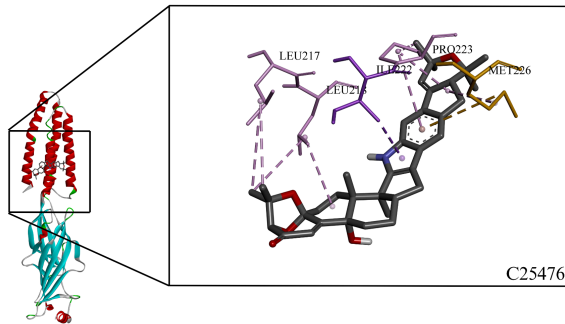
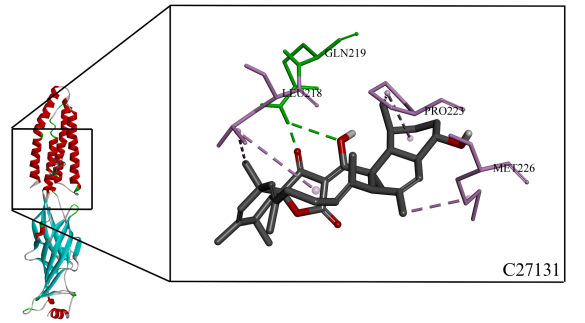
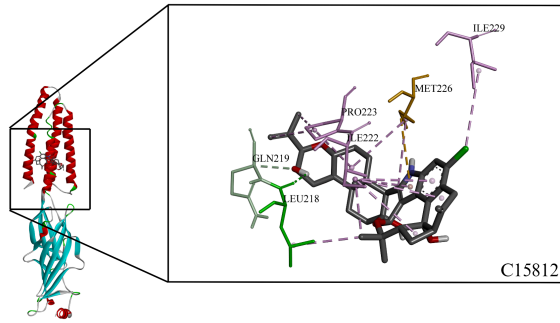
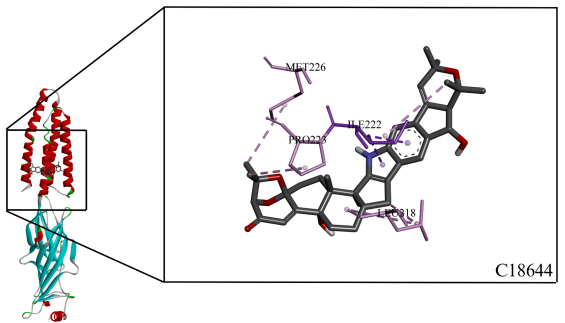
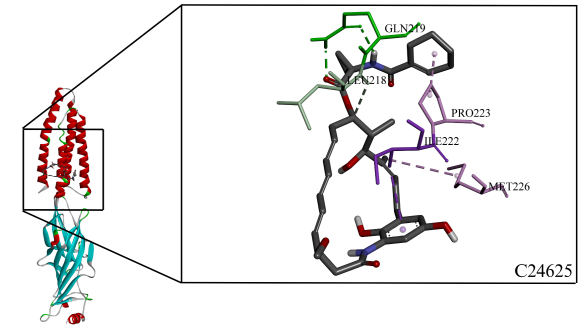
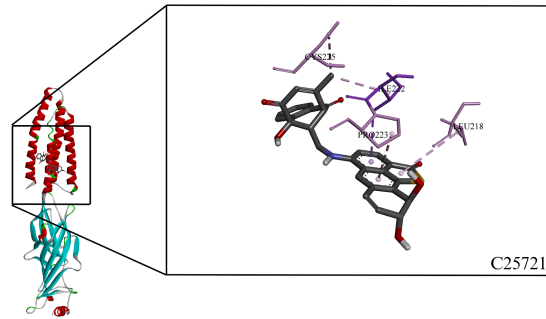
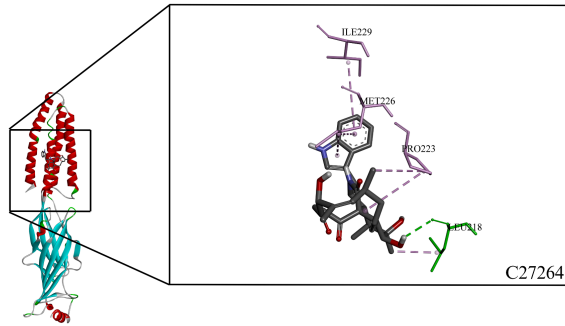
Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

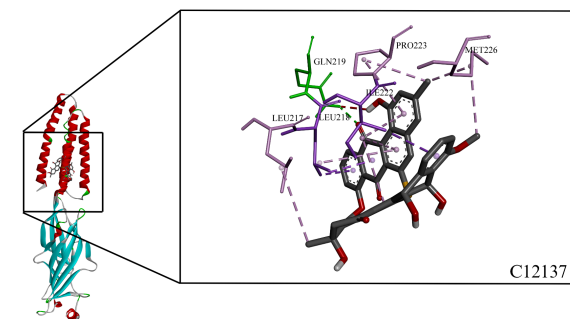
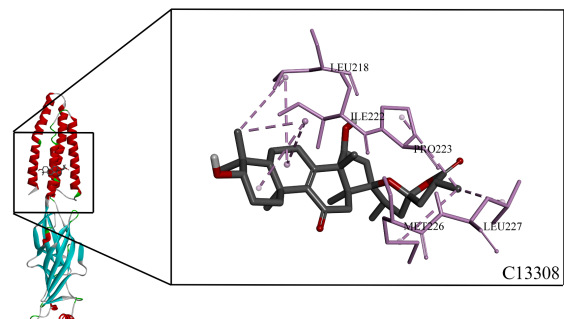
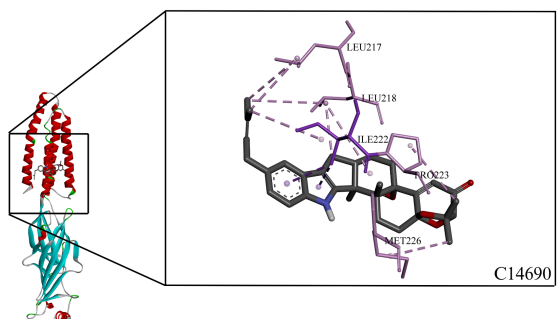
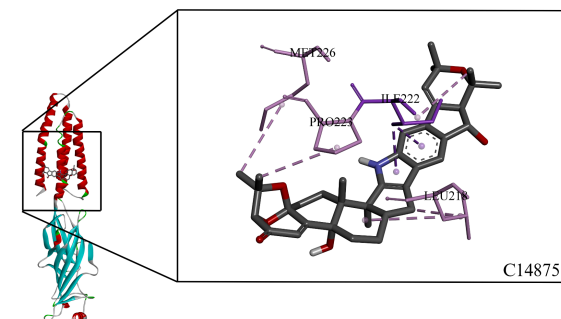
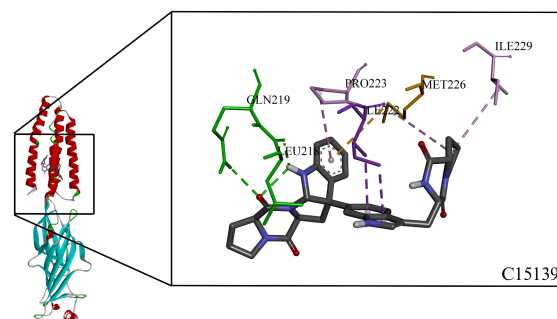
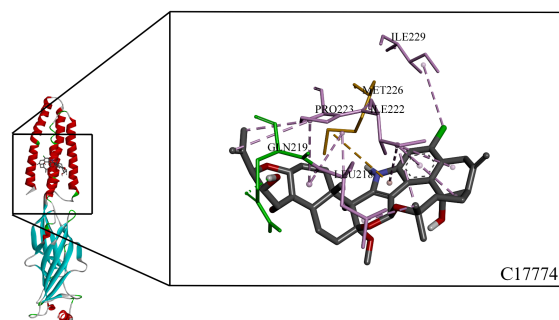
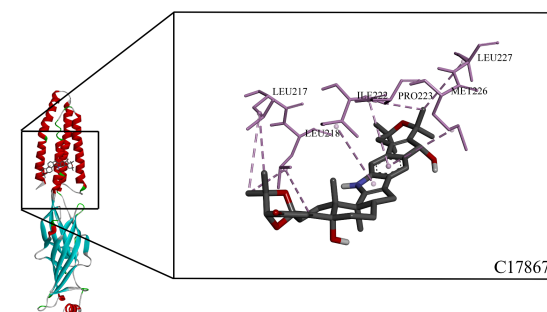
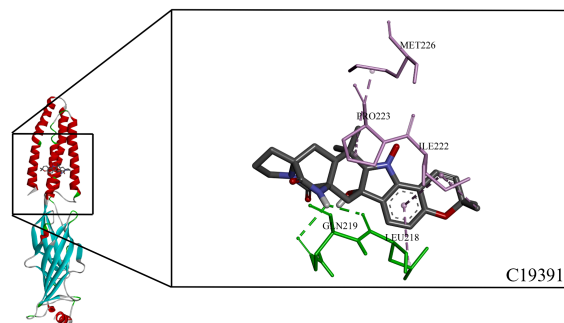
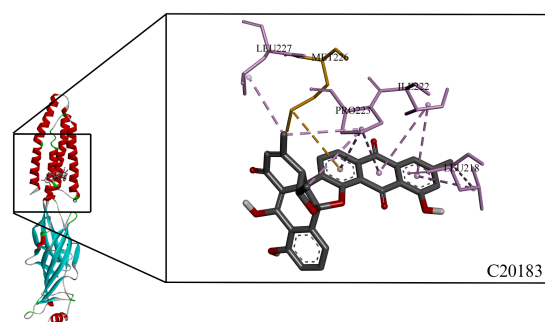
Apêndice J - Visualização tridimensional das interações a partir das melhores poses dos demais compostos que realizaram pelo menos um tipo de interação com o resíduo LEU218











Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Apêndice K - Tabela com resultados das propriedades físico-químicas previstas para os demais compostos que realizaram pelo menos um tipo de interação com o resíduo LEU218

Tabela - Predição de algumas propriedades físico-químicas dos demais compostos

(continua)

Composto	Massa Molecular (g.mol⁻¹)	LogP	TPSA (Å²)	Interação com CYP450	Violações às Regras de Lipinski
C10322	664,3	3,2	135,4	CYP2C19, CYP3A4 e CYP2B6	1
C8410	614,1	2,5	192,3	CYP2B6 e CYP2C8	2
C1736	597,3	3,6	97,9	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	1
C12965	433,3	3,9	58,6	CYP3A4 e CYP2B6	1
C11575	528,3	3,1	119,5	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	1
C26823	583,3	3,6	80,8	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	1
C23456	615,3	2,3	111,2	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 e CYP2C8	1
C11295	514,3	1,4	110,1	CYP1A2, CYP2C19 e CYP2B6	1
C7629	526,4	3,5	61,8	CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	1
C3042	615,3	2,9	111,2	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	1
C22700	528,3	3,1	108,6	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	1
C17194	468,1	2,2	150,6	CYP2B6 e CYP2C8	0

Tabela - Predição de algumas propriedades físico-químicas dos demais compostos

(continuação)

Composto	Massa Molecular (g.mol⁻¹)	LogP	TPSA (Å²)	Interação com CYP450	Violações às Regras de Lipinski
C8770	449,2	2,7	91,8	CYP3A4 e CYP2B6	0
C4916	528,3	2,6	119,5	CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	1
C192	570,4	3,9	99,1	CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	1
C25721	525,1	2,9	123,9	CYP2B6 e CYP2C8	1
C24625	648,3	2,9	154,4	CYP3A4 e CYP2C8	1
C18644	599,3	3,3	101,0	CYP2C19 e CYP3A4	1
C27131	534,3	4,5	83,8	CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	1
C25476	583,3	3,9	80,8	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	1
C2404	414,2	2,3	72,8	CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	0
C20464	527,3	5,3	72,5	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	2
C20183	534,1	4,1	130,4	CYP1A2 e CYP2C8	1
C17867	599,3	2,5	101,0	CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	1
C17774	663,3	4,1	105,7	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 e CYP2B6	1
C14875	599,3	3,4	101,0	CYP1A2, CYP2C19 e CYP3A4	1

Tabela - Predição de algumas propriedades físico-químicas dos demais compostos

(conclusão)

Composto	Massa Molecular (g.mol⁻¹)	LogP	TPSA (Å²)	Interação com CYP450	Violações às Regras de Lipinski
C14690	501,3	4,4	71,6	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	1
C13308	500,3	2,0	93,1	CYP1A2 e CYP2C19	1
C12137	688,2	4,1	150,6	CYP2C19, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8	1

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).

Apêndice L - Tabela com informações de identificação coletadas para os demais compostos que realizaram pelo menos um tipo de interação com o resíduo LEU218

Tabela - Identificação e caracterização dos demais compostos

(continua)

Composto	Origem	Classe Metabólica
C10322	Fungo (<i>Aspergillus niger</i>)	Alcaloide
C8410	Bactéria (<i>Micromonospora purpureochromogenes</i>)	Terpenoide
C1736	Fungo (<i>Penicillium</i> spp.)	Alcaloide
C12965	Fungo (<i>Phomopsis asparagi</i>)	Terpenoide
C11575	Fungo (<i>Chaetomium globosum</i>)	Alcaloide
C26823	Fungo (<i>Penicillium</i> spp.)	Alcaloide
C23456	Fungo (<i>Penicillium</i> spp.)	Alcaloide
C11295	Fungo (<i>Ganoderma resinaceum</i>)	Terpenoide
C7629	Fungo (<i>Fomes cajanderi</i>)	Terpenoide
C3042	Fungo (<i>Penicillium</i> spp.)	Alcaloide
C22700	Fungo (<i>Chaetomium</i> spp.)	Alcaloide
C17194	Bactéria (<i>Streptomyces atratus</i>)	Composto fenólico
C8770	Fungo (<i>Aspergillus nomius</i>)	Alcaloide

Tabela - Identificação e caracterização dos demais compostos

(continuação)

Composto	Origem	Classe Metabólica
C4916	Fungo (<i>Chaetomium globosum</i>)	Alcaloide
C192	Fungo (<i>Fomitopsis feei</i>)	Terpenoide
C25721	Bactéria (<i>Micromonospora</i> spp.)	Alcaloide
C24625	Bactéria (<i>Streptomyces</i> spp.)	Composto fenólico
C18644	Fungo (<i>Penicillium janthinellum</i>)	Alcaloide
C27131	Bactéria (<i>Streptomyces</i> spp.)	Terpenoide
C25476	Fungo (<i>Eupenicillium shearii</i>)	Terpenoide
C2404	Fungo (<i>Penicillium brasilianum</i>)	Terpenoide
C20464	Fungo (<i>Phoma</i> spp.)	Alcaloide
C20183	Bactéria (<i>Streptomyces</i> spp.)	Terpenoide
C17867	Fungo (<i>Penicillium</i> spp.)	Alcaloide
C17774	Fungo (<i>Mucor irregularis</i>)	Alcaloide
C14875	Fungo (<i>Penicillium</i> spp.)	Alcaloide
C14690	Fungo (<i>Penicillium</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp. e <i>Claviceps paspali</i>)	Alcaloide
C13308	Fungo (<i>Ganoderma resinaceum</i>)	Terpenoide

Tabela - Identificação e caracterização dos demais compostos

(conclusão)

Composto	Origem	Classe Metabólica
C12137	Bactéria (<i>Streptomyces</i> spp.)	Terpenoide

Fonte: Elaborada pelo autor (2025).