



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

JOSÉ MATHEUS FURTADO RODRIGUES

**INTERAÇÃO *in silico* DE DERIVADOS CURCUMINOIDES SINTÉTICOS COM A
PROTEÍNA DA OBESIDADE ASSOCIADA À MASSA GORDA (FTO)**

FORTALEZA

2022

JOSÉ MATHEUS FURTADO RODRIGUES

INTERAÇÃO *in silico* DE DERIVADOS CURCUMINOIDES SINTÉTICOS COM A
PROTEÍNA DA OBESIDADE ASSOCIADA À MASSA GORDA (FTO)

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade
de Farmácia Odontologia e Enfermagem da
Universidade Federal do Ceará, como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Ramon Róseo Paula
Pessoa Bezerra de Menezes

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- R613i Rodrigues, José Matheus Furtado.
 Interação in silico de derivados curcuminoides sintéticos com a proteína da obesidade associada à massa gorda (FTO) / José Matheus Furtado Rodrigues. – 2022.
 57 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2022.
 Orientação: Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes.
1. obesidade. 2. FTO. 3. compostos fenólicos. 4. docking. 5. dbanisaldeído. I. Título.

CDD 615

JOSÉ MATHEUS FURTADO RODRIGUES

INTERAÇÃO *in silico* DE DERIVADOS CURCUMINOIDES SINTÉTICOS COM A
PROTEÍNA DA OBESIDADE ASSOCIADA À MASSA GORDA (FTO)

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade
de Farmácia Odontologia e Enfermagem da
Universidade Federal do Ceará, como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Aprovado em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ramon Róseo Paula Pessoa Bezerra de Menezes (orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^a. Dr^a Nirla Rodrigues Romero
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

À Deus, que em sua infinita misericórdia me sustentou até aqui por meio de Cristo Jesus e me permitiu realizar o sonho da graduação.

Aos meus pais, Furtado e Suely, pelo amor, cuidado e apoio em todas as circunstâncias.

À minha noiva Talita por todas as lágrimas compartilhadas e pelo seu amor companheiro que me deu tanta força para perseverar até o fim.

Aos meus colegas de sala, em especial Joshua, Júlio, Alfaete, Hendyelle, Bia Mota, Livia e Walter, que tornaram esse período mais leve e divertido.

A meu grande amigo, Mac Dionys, que desde o primeiro dia da graduação se tornou um amigo fiel a quem eu muito quero bem e hoje me espelho como profissional.

Aos meus queridos Gardel, Bruno e Verônica por serem amigos tão especiais e tornarem tudo tão mais fácil de se lidar durante esses cinco anos e meio.

Ao meu orientador professor Ramon que topou o desafio de me guiar nessa jornada final de curso quando tínhamos um período tão curto para tantos desafios.

Ao Laboratório de Bioprospecção e Biotecnologia Marinha (LaBBMar), em especial ao professor Diego e ao Elthon, por todos os ensinamentos e desafios que me moldaram e me ensinaram como se faz ciência.

Ao meu cachorro Pipoca por se fazer companheiro durante muitos choros e horas dedicadas aos estudos, inclusive enquanto escrevia este trabalho.

Aos meus professores do curso de farmácia, com destaque à Tiago Sampaio, Nirla Romero, Ramon Pessoa, Josimar Eloy, Said Fonseca, Juliana Ueda, Aparecida Nagao e Tamara Gonçalves por se mostrarem excelentes profissionais e servirem de inspiração para mim como exemplos de dedicação e amor à profissão.

Aos professores Nirla Romero, Ramon Pessoa e Tiago Sampaio por terem aceitado participar de minha banca examinadora.

Ao professor Hélio por ceder as moléculas para realizar o estudo.

À Universidade Federal do Ceará, por todos os ensinamentos, dentro do curso e fora dele, e por me tornar bacharel em Farmácia.

“Dificuldades preparam pessoas comuns para
destinos extraordinários”.

(C.S. Lewis)

RESUMO

A obesidade é uma das doenças que mais vem ganhando notoriedade nos tempos atuais, afetando milhões de pessoas no mundo inteiro. A maioria das opções farmacológicas hoje oferecidas como tratamento, geram efeitos adversos indesejados ao paciente, podendo até mesmo, em altas dosagens, comprometer sua saúde de maneira irreversível. Nesse contexto, por desenvolverem menos efeitos adversos ao paciente, e terem um alto poder antioxidante os curcuminoides vem sendo estudados como potenciais substâncias com ação anti-obesidade. O objetivo do presente trabalho foi estudar a interação teórica de sete curcuminoides sintéticos – DBACETONA, DBANISALDEÍDO, DBCINAMALDEÍDO, DBCLORO, DBCIANO, DBTÓXIDO e DBTIOFENO – estruturalmente semelhantes, diferindo apenas no tipo de anel aromático ligado à cadeia, no número de carbonos presentes na cadeia e nos grupos funcionais ligados aos anéis, com a proteína da obesidade associada à massa gorda – FTO. A estrutura cristalográfica da molécula alvo foi obtida no banco de dados Protein Data Bank e os derivados curcuminoides e o fármaco inibidor escolhido como referência, orlistate, foram desenhados e otimizados no software Avogadro para posterior realização de docking molecular no servidor online SwissDock. Os resultados foram visualizados e avaliados com auxílio dos programas USCF Chimera e BIOVIA *Discovery Studio*. Os curcuminoides sintéticos apresentaram valores de energia livre de Gibbs favoráveis mostrando potencial termodinâmico para uma interação significativa com FTO. Observou-se que alguns dos derivados curcuminoides e o fármaco orlistate apresentaram interação em um mesmo sítio de ligação, demonstrando potencial inibitório. Diferentes interações intermoleculares foram encontradas para os derivados sintéticos e o fármaco de referência, comprovando suas interações com a macromolécula, dentre elas: ligação de hidrogênio, π – cátion, π – alquil, alquil, π – π em forma de T, ligação π – hidrogênio e ligação covalente. Diferentes resíduos de aminoácidos evidenciaram neste estudo, a interação da proteína FTO com os curcuminoides sintéticos, destacando-se HIS305, LEU285, PRO283, TRP42 e GLN41 – sítio ativo inibitório de orlistate e região de acoplamento de outras das moléculas candidatas testadas. Em conclusão, todos os curcuminoides sintéticos demonstraram interação com FTO, apresentando baixos valores de energia livre de Gibbs. Dentre eles, DBANISALDEÍDO foi a molécula de maior destaque. Os derivados sintéticos aqui testados demonstraram-se bons candidatos a estudos de docking molecular mais robustos e posterior estudo in vitro e in vivo.

Palavras-chave: obesidade; FTO; compostos fenólicos; docking; dbanisalaldeído.

ABSTRACT

Obesity is one of the diseases that has gained the most notoriety in recent times, affecting millions of people worldwide. Most of the pharmacological options offered today as treatment, generate unwanted adverse effects to the patient, and can even, in high doses, compromise their health in an irreversible way. In this context, as they develop fewer adverse effects to the patient, and have a high antioxidant power, curcuminoids have been studied as potential substances with anti-obesity action. The objective of the present work was to study the theoretical interaction of seven synthetic curcuminoids – DBACETONE, DBANISALDEHYDE, DBCINAMALDEHYDE, DBCHLORINE, DBCYAN, DBTOXIDE and DBTHIOPHENE – structurally similar, differing only in the type of aromatic ring attached to the chain, in the number of carbons present in the chain. and in the functional groups linked to the rings, with the obesity protein associated with fat mass – FTO. The crystallographic structure of the target molecule was obtained from the Protein Data Bank database and the curcuminoid derivatives and the inhibitor drug chosen as reference, orlistat, were designed and optimized in Avogadro software for subsequent molecular docking on the SwissDock online server. The results were visualized and evaluated using the USCF Chimera and BIOVIA Discovery Studio programs. The synthetic curcuminoids showed favorable Gibbs free energy values showing thermodynamic potential for a significant interaction with FTO. It was observed that some of the curcuminoid derivatives and the drug orlistat showed interaction at the same binding site, demonstrating inhibitory potential. Different intermolecular interactions were found for the synthetic derivatives and the reference drug, proving their interactions with the macromolecule, among them: hydrogen bond, π – cation, π – alkyl, alkyl, π – π T-shaped, π – hydrogen bond and covalent bond. Different amino acid residues showed in this study the interaction of FTO protein with synthetic curcuminoids, especially HIS305, LEU285, PRO283, TRP42 and GLN41 – orlistat inhibitory active site and coupling region of other candidate molecules tested. In conclusion, all synthetic curcuminoids showed interaction with FTO, showing low values of Gibbs free energy. Among them, DBANISALDEHYDE was the most prominent molecule. The synthetic derivatives tested here proved to be good candidates for more robust molecular docking studies and subsequent in vitro and in vivo studies.

Keywords: obesity; FTO; phenolic compounds; docking; dbanisaldehyde.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Comorbidades desenvolvidas em indivíduos obesos.....	15
Figura 2 –	Prevalência de obesidade em meninos e meninas de 5 -19 anos em 1975. (A) meninas e (B) meninos.....	16
Figura 3 –	Prevalência de obesidade em meninos e meninas de 5 -19 anos em 2016. (A) meninas e (B) meninos.....	17
Figura 4 –	Reação catalisada por FTO.....	22
Figura 5 –	Estrutura da proteína da obesidade associada à massa gorda – FTO.....	23
Figura 6 –	Sítio ativo de uma estrutura cristalina de FTO em complexo com (PDB ID 4IE5), utilizada como base no planejamento de moléculas inibitórias de FTO.	24
Figura 7 –	Estrutura química da curcumina.....	25
Figura 8 –	Fluxograma da metodologia realizada para o docking molecular.....	30
Figura 9 –	Estrutura tridimensional da proteína da obesidade associada à massa gorda complexado à ssDNA modificado com m6dA.....	31
Figura 10 –	Representação em 3D da interação das moléculas orlistate (A), DBACETONA (B), DBTIOFENO (C), DBANISALDEÍDO (D) com FTO. À direita em verde a proteína FTO, em branco o ligante.....	36
Figura 11 –	Representação em 3D da interação das moléculas orlistate (A), DBCLORO (B), DBCINAMALDEÍDO (C), DBCIANO (D), DBTÓXIDO (E) com FTO. À direita: em verde a proteína FTO, em branco o ligante.....	38
Figura 12 –	Diagrama 2D da interação entre orlistate e FTO.....	45
Figura 13 –	Diagrama 2D da interação entre os curcuminoides sintéticos com FTO.....	46

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 – Moléculas ligantes, seus respectivos valores de ΔG resultantes da interação com FTO.....	35
Tabela 2 – Interações entre ligantes e resíduos de aminoácidos da proteína FTO e seus respectivos valores de distâncias intermoleculares (Å).....	41
Tabela 3 – Tipos de interações entre as substâncias ligantes e os resíduos de aminoácidos da molécula alvo.....	42
Quadro 1 – Farmacocinética de medicamentos anorexígenos disponíveis no Brasil e em outros países.....	20
Quadro 2 – Aminas simpaticomiméticas que foram comercializadas como agentes anorexígenos.....	20
Quadro 3 – Curcuminoides sintéticos derivados da curcumina.....	32
Quadro 4 – Orlistate.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2OG	2-oxoglutarato
3-meT	3-metiltimidina
5-HT	Serotonina
AKT	Do inglês <i>Protein Kinase B</i>
ARG	Arginina
ASN	Asparagina
ASP	Aspartato
CTD	Do inglês C- <i>Terminal Domain</i>
CYS	Cisteína
FTO	Proteína da obesidade associada à massa gorda
GLN	Glutamina
GLU	Glutamato
GLY	Glicina
HDL	Do inglês <i>High Density Lipoprotein</i>
HIS	Histidina
HSE	Histidina
IDL	Do inglês <i>Intermediate Density Lipoprotein</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
LBDD	Do inglês <i>Ligand-Based Drug Design</i>
LDL	Do inglês <i>Low Density Lipoprotein</i>
LEU	Leucina
LYS	Lisina
MET	Metionina
NTD	Do inglês N- <i>Terminal Domain</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PDB	Do inglês <i>Protein Data Bank</i>
PHE	Fenilalanina
PI3K	Do inglês <i>Phosphatidylinositol-3-Kinase</i>
PRO	Prolina
SAR	Do inglês <i>Structure Activity Relationship</i>

SBDD	Do inglês <i>Structure-Based Drug Design</i>
SER	Serina
TRP	Triptofano
TYR	Tirosina
VAL	Valina
VLDL	Do inglês <i>Very Low Density Lipoprotein</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
2.1	A obesidade como doença.....	14
2.2	Abordagens terapêuticas.....	17
2.3	Fármacos utilizados para tratamento da obesidade.....	19
2.4	Proteína da obesidade associada à massa gorda – FTO.....	21
2.5	Curcumina e curcuminoides.....	24
2.6	Planejamento de fármacos.....	25
2.7	Docking molecular.....	27
3	OBJETIVOS.....	28
3.1	Objetivo Geral.....	28
3.2	Objetivos Específicos.....	28
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
4.1	Obtenção e processamento da estrutura cristalográfica de FTO.....	30
4.2	Desenho e otimização das estruturas químicas dos curcuminoides.....	31
4.3	Estudo de Docking Molecular.....	33
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
6	CONCLUSÃO.....	49
	REFERÊNCIAS.....	50

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma severa doença que recebe cada vez mais notoriedade nos tempos atuais. Disseminada por todo o globo, cerca de uma em cada oito pessoas no mundo sofrem com a doença ou se encontram acima do peso. Para além disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que até o ano de 2025, mais de 2,3 bilhões de pessoas em todo mundo sofrerão com o excesso de peso (OMS, 2020).

Dentre as principais características físicas presentes nas vidas das pessoas obesas, o excesso de gordura corporal destaca-se como a mais expressiva. Através do Índice de Massa Corporal (IMC), parâmetro utilizado com base na razão entre massa e a altura do indivíduo, profissionais de saúde são capazes de diagnosticar se há um sobrepeso, e, caso haja, qual o nível de obesidade que o paciente encontra-se. O valor do índice se dá entre 18,5 e 24,9 kg/m² para pessoas de peso normal, entre 25 e 29,9 kg/m² para indivíduos diagnosticados com sobrepeso e maior ou igual a 30 kg/m² para pessoas consideradas obesas (OMS, 2020).

A obesidade preocupa profissionais de saúde em todo o mundo pois é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doenças de alta severidade como diabetes do tipo 2, hipertensão, doenças cardiovasculares, doenças vasculares como o acidente vascular cerebral (AVC) e diferentes tipos de câncer (SBEMSP, 2022).

Hoje, os principais tratamentos incluem a mudança de estilo de vida, diminuindo a ingestão de alimentos de alto teor calórico, a inclusão da atividade física na rotina, além de, quando necessário, realizar uma associação com alguns tipos de medicamentos. Em casos mais graves, a intervenção cirúrgica é o mais indicado (SBEMSP, 2022). Os principais medicamentos utilizados atualmente para tratamento da obesidade demonstram eficácia, porém além de muitas vezes serem dispendiosos, desenvolvem no paciente alguns efeitos adversos indesejados como náuseas, vômitos, flatulência, cólicas intestinais, incontinência fecal, além de serem contraindicados a pacientes que estejam no período da gravidez ou apresentem doenças como hipertensão, doença arterial coronariana e hipertireoidismo (TAPALOGLU; SAHIN, 2021).

Estudos apontam a curcumina, principal componente da cúrcuma, como uma nova forma de tratamento farmacológico para a obesidade, visto que demonstra ser uma molécula promissora e eficaz, levando a perda de peso e à redução de doenças cardiovasculares no paciente (BRADFORD, 2013). Outros compostos bioativos presentes na cúrcuma que vem sendo cada vez mais estudados por serem semelhantes estruturalmente com a curcumina e de efeitos farmacológicos similares são os curcuminoides (SIMENTAL-MENDÍA *et al.*, 2019).

O presente estudo tem como objetivo realizar uma triagem *in silico*, por docking molecular, de curcuminoides sintéticos e avaliar sua afinidade de interação e possível inibição de FTO – proteína da obesidade associada à massa gorda. Tal macromolécula está envolvida na regulação do metabolismo energético e influencia diretamente na compulsão alimentar e sensação de fome ou saciedade. Polimorfismos no íntron 1 desta proteína, principalmente FTO rs9939609, leva à sua superexpressão e como consequência uma desregulação metabólica e da adipogênese, aumentando as chances dos pacientes desenvolverem um quadro de obesidade (HAN *et al.*, 2010; CHURCH *et al.*, 2010; ZHAO *et al.*, 2014).

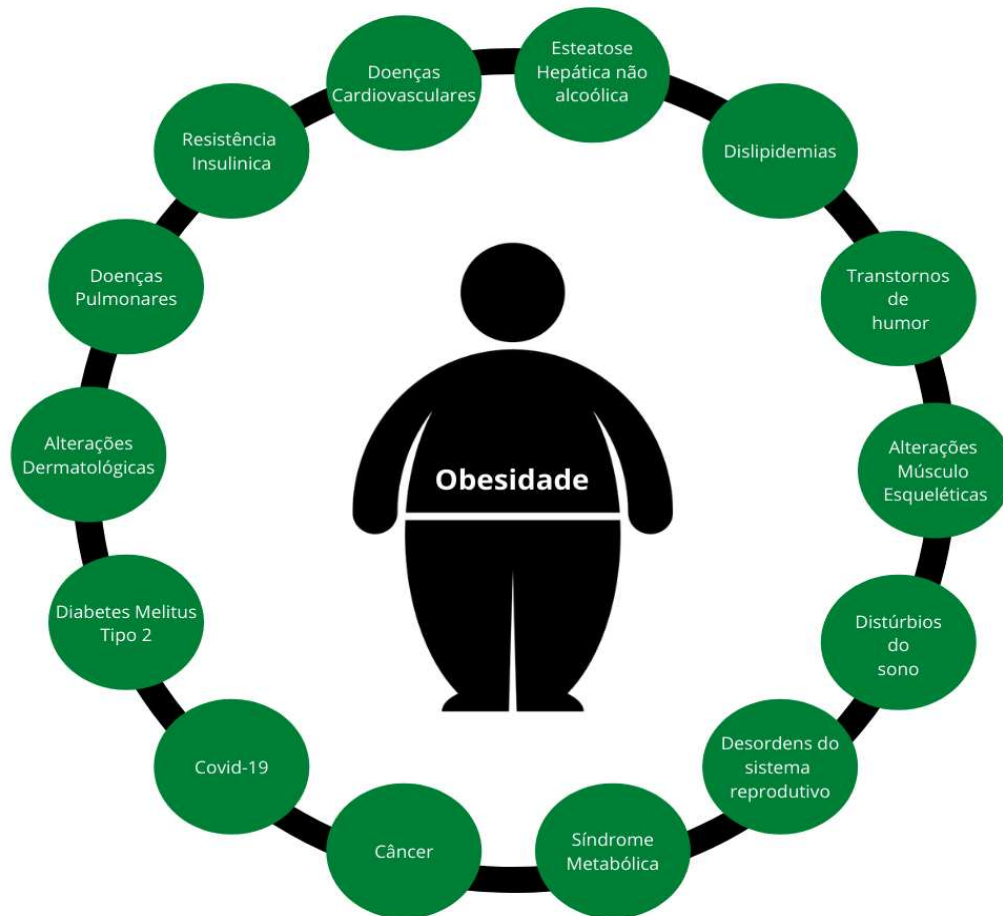
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A Obesidade como doença

Considerada uma doença multifatorial complexa, a obesidade tem se tornado uma condição cada vez mais preocupante, tornando-se a cada dia mais uma ameaça à saúde pública global, não só por afetar a qualidade de vida do paciente aumentando suas chances de desenvolver outras graves doenças, como também por sua rápida expansão em todo o planeta. De 1980 para cá, a população de obesos no mundo dobrou e hoje cerca de um terço do globo encontra-se acima do peso (GBD, 2015).

O tecido adiposo em excesso tende a causar nos pacientes obesos pequenas respostas inflamatórias em todo o organismo. Essa resposta caracteriza-se por ser diferente de um processo inflamatório clássico por ser de origem metabólica, ocasionada pelo consumo excessivo de nutrientes e pela presença exacerbada de células adiposas nos tecidos, conhecidas por serem células metabólicas especializadas (GREGOR; HOTAMISLIGIL, 2011). Estas células quando acumuladas, levam à superexpressão de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6, IL-1 β , CCL2 e outros (BERG; SCHERER, 2005; SHOELSON *et al.*, 2006). A exposição de tecidos como cérebro, fígado, pâncreas e músculo a essas citocinas promove o desenvolvimento de sérias comorbidades, como diabetes mellitus do tipo 2, diferentes tipos de câncer, doenças cardiovasculares, distúrbios músculo-esqueléticos e problemas mentais, (CHOOI; DING; MAGKOS, 2018) como mostra a figura 1. Por esse motivo, foi estimado que no ano de 2014 nos EUA, os custos com a obesidade a nível nacional ultrapassaram US\$149,4 bilhões (KIM; BASU, 2016). Já na Europa, os custos atribuíveis à obesidade e a população com sobrepeso equivalem a cerca de 0,47 a 0,61% do PIB da região (VON Lengerke; Krauth, 2011).

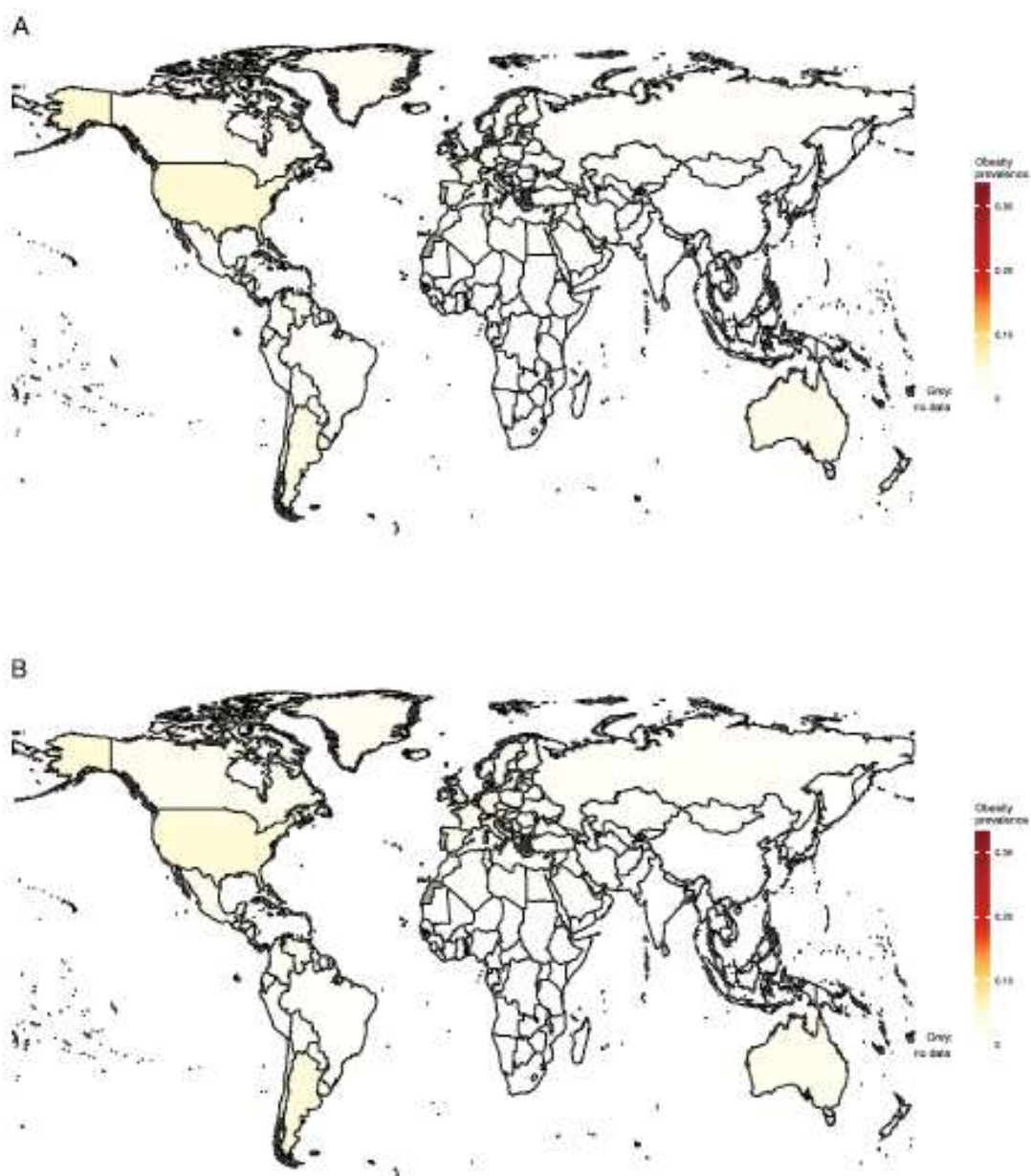
Figura 1 – Comorbidades desenvolvidas em indivíduos obesos



Fonte: Elaborado pelo autor.

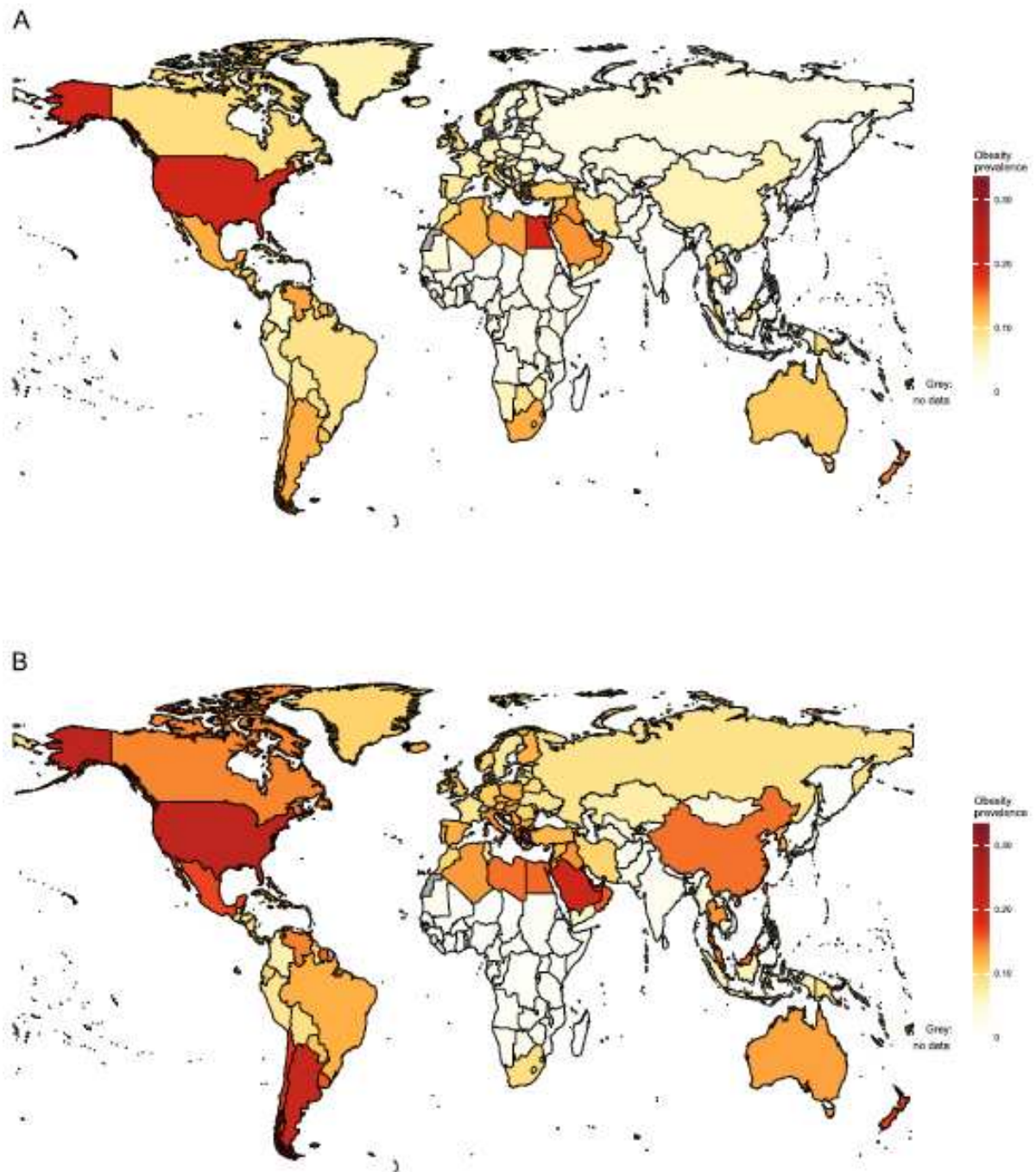
A prevalência da obesidade por sua vez não se limita aos adultos, mas também acomete a população infantil. Cerca de 40 milhões de crianças abaixo dos 5 anos de idade e mais de 330 milhões de crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos encontravam-se acima do peso no ano de 2016 no nível global (DI CESARE *et al.*, 2019), valor expressivamente mais elevado quando comparado ao mesmo público durante os anos 70, como ilustram as figuras 2 e 3. Tal fato chama atenção visto que essa “epidemia” nos mais jovens pode levar a consequências psiquiátricas, psicológicas e psicossociais como a depressão, ansiedade, baixa auto-estima e outras desordens emocionais (QUEK *et al.*, 2017; RANKIN *et al.*, 2016). Além disso há certa dificuldade no tratamento da obesidade em crianças, levando as mesmas a se tornarem adultos acima do peso, que a posteriori desenvolvem doenças que põe em risco sua saúde, diminuindo sua expectativa de vida (DI CESARE *et al.*, 2019).

Figura 2 – Prevalência de obesidade em meninos e meninas de 5 -19 anos em 1975. (A) meninas e (B) meninos



Fonte: DI CESARE *et al.*, 2019.

Figura 3 – Prevalência de obesidade em meninos e meninas de 5 -19 anos em 2016. (A) meninas e (B) meninos



Fonte: DI CESARE *et al.*, 2019.

2.2 Abordagens terapêuticas

Por ser uma doença multifatorial, a obesidade conta hoje com diferentes formas de tratamento. Uma das principais abordagens é a perda de peso através de um déficit calórico

aliado ao gasto energético por meio da atividade física (HALL *et al.*, 2011). Dentre as principais dietas aplicadas aos pacientes podemos citar: dieta de baixo valor calórico, dieta com baixo teor de gordura, dieta baixa em carboidratos, dieta rica em proteínas, dentre outras (RUBAN *et al.*, 2019).

Para além da dieta e da atividade física, atualmente existem tratamentos farmacológicos para o excesso de peso atuantes em diferentes alvos terapêuticos no organismo humano. Por ser uma enzima chave na absorção, digestão e armazenamento lipídico e estar ligada à formação das lipoproteínas HDL (*High Density Lipoprotein*), LDL (*Low Density Lipoprotein*), IDL (*Intermediate Density Lipoprotein*) e VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*), a lipase pancreática tem sido um dos principais alvos no tratamento e controle de distúrbios no metabolismo lipídico associados à obesidade (KLOP; CABEZAS; ELTE, 2013; EHRICH *et al.*, 2003; POZZAN *et al.*, 2004; SINGH *et al.*, 2011).

Uma outra abordagem terapêutica utilizada é o emprego de medicamentos que auxiliam consideravelmente na diminuição do peso dos pacientes em que são administrados. Os medicamentos com este fim mais utilizadas atuam a nível de Sistema Nervoso Central (SNC), reduzindo a sensação de fome, aumentando a saciação e, por consequência, diminuindo a ingestão de alimentos. Tais medicamentos apesar de exercerem corretamente sua função farmacológica, estão envolvidas com os perfis de efeitos adversos de maior toxicidade observados, podendo levar a complicações principalmente cardiovasculares (RUBAN *et al.*, 2019).

Por estar intimamente ligada ao equilíbrio calórico e ao metabolismo do indivíduo e sendo capaz de modular a absorção e a digestão de substratos energéticos, a microbiota intestinal surge como um potencial alvo para contribuir com uma diminuição do exacerbado balanço energético durante a obesidade (BÄCKHED *et al.*, 2004). Além disso, pode ser utilizada para modular este balanço mesmo após a aplicação de estratégias contra a obesidade como as dietas ou mesmo a cirurgia bariátrica (SANTOS-PAULO *et al.*, 2021).

Ainda que um dos fatores preocupantes da obesidade seja o desbalanço nas taxas das lipoproteínas HDL, LDL e VLDL, outros fatores, como a resistência a insulina secundária ao desequilíbrio metabólico, levam ao desenvolvimento, nesses pacientes, de diabetes mellitus tipo 2, uma doença endócrina preocupante e com sérias consequências na qualidade de vida do indivíduo (HUANG *et al.*, 2018). Outro alvo no combate à diabetes que tem se mostrado promissor é uma das vias metabólicas regulatórias no organismo, a sinalização PI3K/AKT (*Phosphatidylinositol-3-Kinase/ Protein Kinase B*). Essa via desempenha um papel regulatório

mediando o metabolismo lipídico, a síntese proteica e a proliferação celular (ABEYRATHNA; SU, 2015).

2.3 Fármacos utilizados no tratamento de obesidade

As alternativas farmacológicas ofertadas hoje no mercado pela indústria farmacêutica no combate à obesidade são limitadas. O uso de medicamentos geralmente é acompanhado de dieta e/ou atividade física, nunca sozinho. Os pacientes contemplados com essa opção terapêutica são aqueles que apresentam um IMC $> 27 \text{ kg/m}^2$ e apresentam fatores de risco associados ou aqueles que apresentam IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (RUBAN *et al.*, 2019).

O orlistate é um dos principais fármacos de escolha no tratamento à obesidade, visto que seu mecanismo de ação e efeito farmacológico encontram-se muito bem elucidados. Ele é capaz de inibir irreversivelmente a lipase pancreática, responsável por degradar a gordura ingerida na alimentação, tornando em até 32% menor a absorção de gorduras, sendo estas eliminadas nas fezes (ZHI *et al.*, 1994). No entanto, tal medicamento possui efeitos gastrointestinais indesejados como esteatorreia e incontinência fecal. Por isso o tratamento nunca é unicamente farmacológico e encontra-se sempre atrelado à prática de atividade física e a uma mudança na alimentação do paciente, com uma dieta pobre em gordura (SAHEBKAR *et al.*, 2017).

Outro medicamento utilizado como opção de tratamento é a liraglutida. Por ser agonista do receptor peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), impede a ligação do receptor com GLP-1 e seu efeito farmacológico. Este é um hormônio liberado em resposta a ingestão de gordura e glicose no trato gastrointestinal, e atua de maneira central, inibindo o apetite ou de maneira periférica sendo responsável pela diminuição do peristaltismo e por alterar a homeostase glicosídica (MELONI *et al.*, 2013; SONODA *et al.*, 2008). O principal efeito adverso observado em pacientes que utilizam esse fármaco é o desconforto gastrointestinal, porém em alguns usuários reportou-se que, em altas concentrações, houve o desenvolvimento de uma comorbidade mais severa e que pode ser letal levando a uma morte fulminante, a pancreatite aguda (SHYANGDAN *et al.*, 2011; ALSAADOUN; ALSAADOUN; AL GHUMLAS, 2022).

Um grupo de fármacos utilizados como alternativa para o tratamento são os medicamentos anorexígenos de ação central, derivados da β -fenetilamina (quadro 1). Tais medicamentos atuam no nível de sistema nervoso central, antecipando a sensação de saciação

durante a ingestão de alimentos (MANCINI; HALPERN, 2006). Além disso, estudos demonstraram que a sibutramina, um dos principais fármacos deste grupo, além de desestimular a ingestão de alimentos, induziu a termogênese no tecido adiposo em animais de laboratório (STOCK, 1997). Por possuírem uma estrutura base semelhante às monoaminas norepinefrina, adrenalina e dopamina, como mostra o quadro 2, observa-se em alguns casos efeitos adversos a nível de sistema simpático, como a elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial (TUCK *et al.*, 1981).

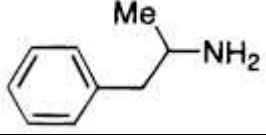
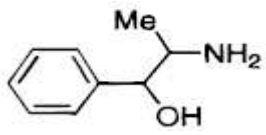
Quadro 1 – Farmacocinética de medicamentos anorexígenos disponíveis no Brasil e em outros países

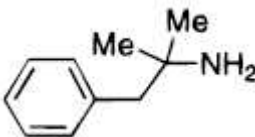
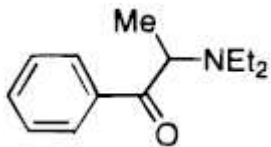
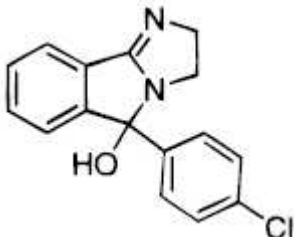
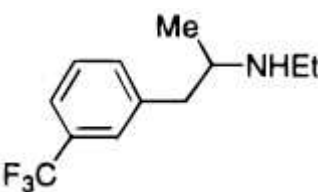
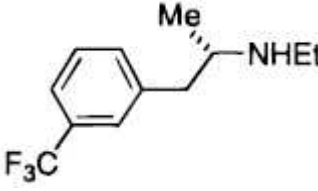
Medicamento	Pico (horas)	t _{1/2} (horas)	Dose (mg/dia)
Fenmetrazina	1-2	2-10	75
Benzofetamina	1-2	6-12	25-150
Fendimetrazina	1-2	2-10	70-210
Anfepramona	1-2	4-6	75-150
Mazindol	1-2	10	1-4
Femproporex	1-2	-	25-50
Fentermina	4-8	19-24	15-37.5
Fenfluramina	2-4	11-30	60-120
Dexfenfluramina	1-8	17-20	30
Sibutramina	1-4	16-18	5-30
Fenilpropanolamina	1-2	3-4	75
Efedrina	1-2	3-6	75

Fonte: adaptado de MANCINI & HALPERN, 2006

Quadro 2 – Amino simpaticomiméticas que foram comercializadas como agentes anorexígenos

(continua)

Sistema	Mecanismo	Fármaco	Estrutura
Adrenérgico	Estimula a liberação de norepinefrina	Anfetamina	
	α ₁ agonista	Fenilpropanolamina	

	Estimula a liberação de norepinefrina	Fentermina	
	Estimula a liberação de norepinefrina	Anfepramona	
	Bloqueia a recaptação de norepinefrina	Mazindol	
Serotoninérgico	Estimula a liberação de 5-HT	Fenfluramina	
	Estimula a liberação de 5-HT	Dexfenfluramina	

Fonte: adaptado de KORDIK; REITZ, 1999.

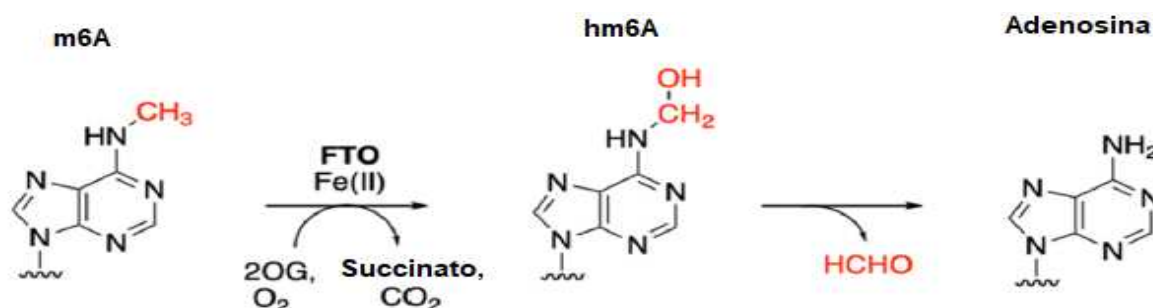
2.4 Proteína da obesidade associada à massa gorda – FTO

Outra alternativa para tratamento farmacológico descoberta mais recentemente e também relacionada à regulação metabólica é a proteína da obesidade associada à massa gorda (FTO). Esta macromolécula tem se mostrado presente por todo o organismo; no entanto, estudos recentes têm demonstrado que a concentração de mRNA de FTO hepático é influenciada diretamente por alterações no estado metabólico, como no jejum. Por estar ligado ao controle da expressão do gene gliconeogênico, sua concentração pode ser regulada negativamente pela

insulina, bem como uma baixa concentração circulante deste hormônio, tende a elevar os valores de FTO hepáticos (GAO *et al.*, 2010; RONKAINEN *et al.*, 2015; PORITSANOS; SAN LEW; MIZUNO, 2010; MIZUNO *et al.*, 2017).

O FTO é uma proteína oxigenase dependente de Fe (II) e 2-oxoglutarato e exerce uma função catalítica na oxidação de grupos N-metil em ácidos nucleicos, principalmente N6-metiladenosina (m6A) em RNA (JIA *et al.*, 2011; MAUER *et al.*, 2019; GERKEN *et al.*, 2007), como ilustra a figura 4. O m6A RNA está envolvido em diferentes processos biológicos, dentre eles a diferenciação celular, o metabolismo e a concentração de massa corporal, além do câncer e outras comorbidades (BEN-HAIM; MOSHITCH-MOSHKOVITZ; RECHAVI, 2015; WANG *et al.*, 2022). O FTO tem sido objeto de estudo pela indústria farmacêutica devido ao seu papel nessas doenças. Polimorfismos de nucleotídeo único no íntron de FTO estão relacionados com um distúrbio metabólico favorecendo o aumento do peso corporal e o desenvolvimento de doenças metabólicas como obesidade e a diabetes do tipo 2 (FRAYLING *et al.*, 2007; DINA *et al.*, 2007). Estudos recentes demonstraram que a inibição dessa proteína leva a uma proteção ao desenvolvimento de tais comorbidades além de diferentes tipos de câncer (GAO *et al.*, 2021).

Figura 4 – Reação catalisada por FTO

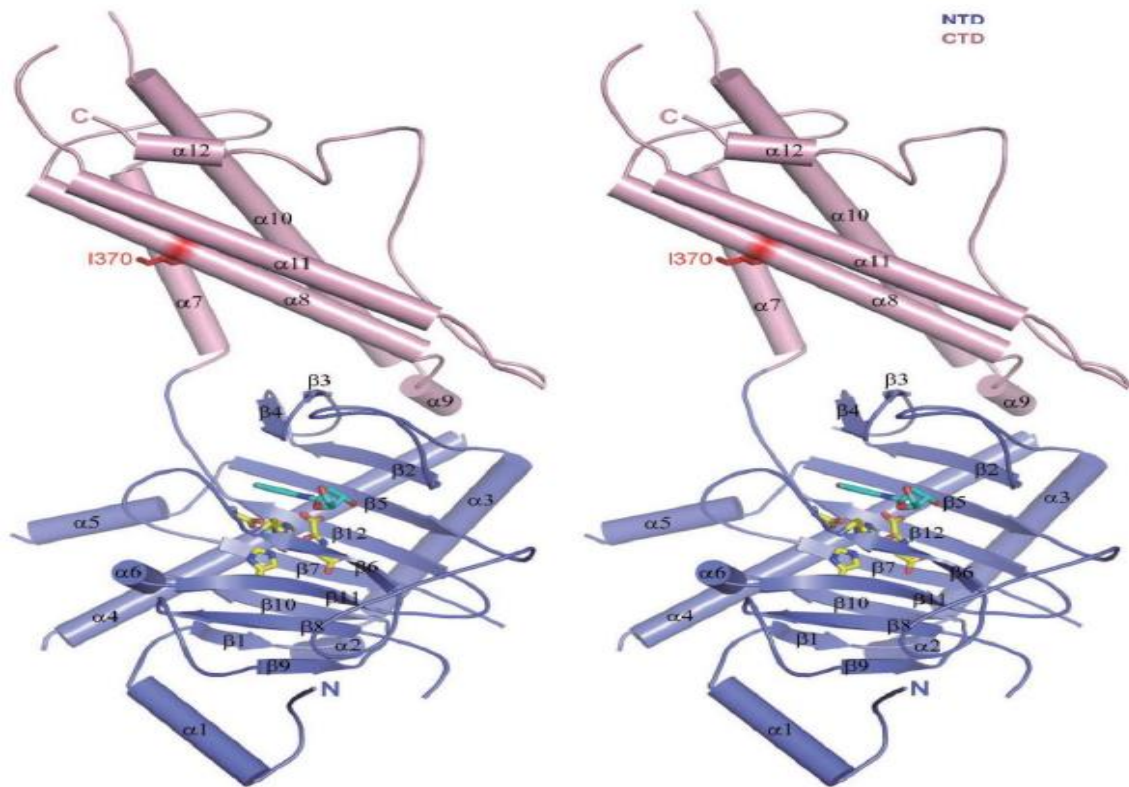


Fonte: Adaptado de SHISHODIA *et al.*, 2021

Para melhor elucidação do mecanismo subjacente à seleção do substrato de FTO, determinou-se a estrutura cristalina do FTO humano com 31 resíduos truncados na região N-terminal (FTOD31) ligados pelo mononucleotídeo 3-metilimidina (3-meT). A estrutura de FTOD31 possui dois domínios bem definidos, uma porção N-terminal e outra C – NTD (N-Terminal Domain) e CTD (C-Terminal Domain) respectivamente, como mostra a figura 5. NTD é composto por uma β -hélice de fita dupla distorcida. Nenhuma estrutura semelhante foi identificada para ser comparada com CTD, indicando que esta porção representa uma nova dobra. Basicamente é um α -helicoidal, que forma um feixe de três hélices. Uma das extremidade

do feixe de hélice faz extensas interações com a porção NTD. Desta forma, deduz-se que CTD tem um papel importante na estabilização da conformação de NTD. Mutações nessa região podem perturbar essa interação, diminuindo a atividade de FTO (HAN *et al.*, 2010).

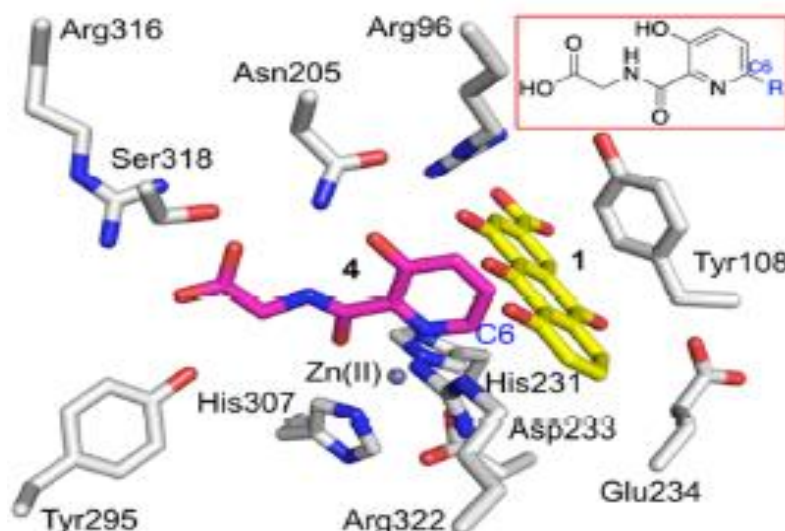
Figura 5 – Estrutura da proteína da obesidade associada à massa gorda – FTO



Fonte: HAN *et al.*, 2010

Por ser um gene 2-oxoglutarato (2OG) dependente, possui no sítio catalítico de 2OG (figura 6) um alvo terapêutico para moléculas com considerável ação inibitória já bem descritas na literatura (SHISHODIA *et al.*, 2021). Outras moléculas 2OG oxigenases com o mesmo potencial atuam formando interações eletrostáticas e ligações de hidrogênio com as cadeias laterais de ARG316, SER318 e TYR295. Além disso interagem também com HIS307 e ASP233 (AIK *et al.*, 2013).

Figura 6 – Sítio ativo de uma estrutura cristalina de FTO em complexo com (PDB ID 4IE5), utilizada como base no planejamento de moléculas inibitórias de FTO



Fonte: SHISHODIA *et al.*, 2021

2.5 Curcumina e curcuminoides

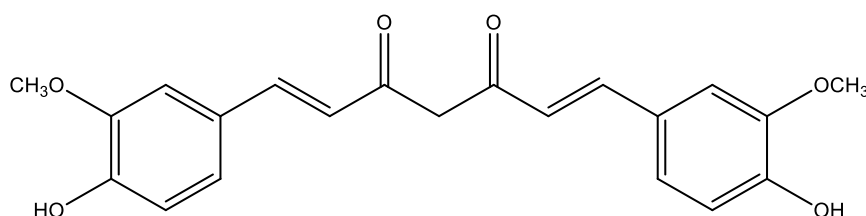
A curcumina, [1,7-bis (4-hidroxy-3-methoxy phenyl) -1,6-heptadiene- 3,5-dione], é o principal componente da cúrcuma, especiaria amplamente utilizada na culinária como aromatizante e como corante natural desde o início da humanidade. Seu uso medicinal data de 2000 a.C. e costumava ser empregada como agente anti-inflamatório. Com o avançar da ciência, mais do seu uso farmacológico foi delineado e hoje ela se encontra como uma classe química de ação multi-farmacológica, com diversos efeitos benéficos à saúde humana muito bem definidos como efeito antiinflamatório, antimutagênico (SINGH; KHAR, 2006), antioxidante (KUO *et al.*, 1996) e anticancerígeno (KUTTAN *et al.*, 1985).

Estudos recentes apontam o uso efetivo da curcumina no tratamento de doenças metabólicas como a obesidade e da diabetes mellitus do tipo 2 (JIN *et al.*, 2017). Em experimentos *in vivo*, seu uso levou à atenuação do ganho de peso corporal diminuindo a deposição de massa gorda em tecidos, aliado a um catabolismo aprimorado no próprio tecido adiposo. Além disso, promoveu uma redução nos efeitos inflamatórios gerados pela obesidade e mostrou promover novamente uma sensibilidade corporal à insulina (TIAN *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2015).

Apesar da composição majoritária da cúrcuma ser a curcumina (figura 7), existem

outros compostos derivados da mesma que também possuem ação farmacológica conhecida, os curcuminoides. São compostos bioativos com características químicas e uma atividade biológica semelhante à da curcumina (SIMENTAL-MENDÍA *et al.*, 2019). Por tais moléculas apresentarem uma baixa solubilidade em água, uma baixa biodisponibilidade oral e um rápido metabolismo (TØNNESEN *et al.*, 2002), foram adotadas estratégias de modelagem molecular para síntese de novos compostos que mantivessem seu grupo farmacofórico (bioativo) e não apresentassem tais dificuldades em seu uso. Dentre esses compostos curcuminoides sintéticos, as chalconas (figura 8) surgiram como uma alternativa, visto que apresentavam uma similaridade estrutural, porém mais simples e de mais fácil síntese (ROBINSON *et al.*, 2005).

Figura 7 – Estrutura química da curcumina



Fonte: Elaborado pelo autor.

2.6 Planejamento de fármacos

A química medicinal é uma área multidisciplinar de importante papel na pesquisa e desenvolvimento de medicamentos (P&D) na indústria farmacêutica. Contempla diferentes especialidades da química e da medicina como química orgânica, farmacologia, biologia molecular, bioinformática, dentre outras (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010). Sua relevância se baseia na descoberta de novos fármacos, no planejamento de fármacos a serem sintetizados, na elucidação do mecanismo de ação de substâncias que já provaram seu valor farmacológico, além de entender o metabolismo destes compostos e a sua relação estrutura atividade (WERMUTH, 2011).

Tendo como base a química medicinal e suas especialidades, o desenvolvimento e a descoberta de novos fármacos divide-se em duas fases principais: a fase pré-clínica e a fase clínica (LOMBARDINO; LOWE, 2004). No início dessa primeira fase, o foco concentra-se na identificação e otimização de compostos promissores que posteriormente podem vir a se tornar medicamentos comercializados pela indústria farmacêutica. Para tal, é necessário a escolha de um alvo molecular, cuja relevância no processo patológico do indivíduo possibilite, aliado à

uma potencial ação farmacológica do composto promissor, seja ela agonista, antagonista ou inibidor enzimático, uma evolução clínica no tratamento do paciente (WERMUTH, 2011). Os alvos biológicos de escolha costumeiramente são receptores ou enzimas – proteínas – ou mesmo materiais genéticos como DNA ou RNA (ANDRICOPULO; SALUM; ABRAHAM, 2009).

O planejamento de fármacos baseado na estrutura do receptor (SBDD, do inglês Structure-Based Drug Design) tem sido um dos principais métodos utilizados por cientistas acadêmicos ou mesmo na indústria farmacêutica para o desenvolvimento e otimização de novos compostos (ANDRICOPULO; SALUM; ABRAHAM, 2009). Nessa técnica, aplicam-se algumas estratégias computacionais que exploram mecanismos e modos de ligação, bem como as características e interações intermoleculares entre as moléculas e o alvo, a fim de otimizar o desenho e síntese de compostos bioativos (FERREIRA; GLAUCIUS; ANDRICOPULO, 2011). Portanto, faz-se necessário compreender o conceito da Relação Estrutura-Atividade (SAR, do inglês Structure Activity Relationship) além de conhecer a estrutura dos alvos macromoleculares ou alvos complexos como os do tipo ligante-receptor, para aplicação da SBDD. Por outro lado, quando a estrutura do alvo não é conhecida, utiliza-se uma outra técnica baseada na estrutura química do ligante (LBDD do inglês *ligand-based drug design*). Nela exploram-se as características físico-químicas e propriedades do ligante bioativo (GUIDO; ANDRICOPULO, 2008).

2.7 Docking Molecular

O docking molecular é uma ferramenta computacional de suma importância na avaliação e descoberta de novos fármacos. O exacerbado conteúdo sobre estruturas e características físico-químicas de alvos em potencial nas últimas décadas permitiu o uso de algoritmos eficientes para o processo de caracterização de novos fármacos, possibilitando a análise in silico de centenas de milhares de compostos em um repertório de receptores enzimáticos e supostos alvos farmacológicos (VLACHAKIS, 2018).

A geometria e estrutura molecular são apresentadas por suas distâncias de ligação, ângulos diédricos e ângulo de ligação, criando-se desta forma um conjunto de informações que contribuem com a localização de cada átomo na estrutura molecular e no espaço tridimensional. Além disso, avalia-se também a condição energética da interação intermolecular por meio da cinética e as formas de energia potencial da molécula. A energia armazenada nas ligações químicas descreve a energia de estiramento, curvatura e torção, regendo as forças atrativas e

repulsivas por interações de Van der Waals e eletrostáticas. Já a energia livre de Gibbs fornece a informação se uma interação intermolecular ocorrerá de forma espontânea, visto que baixos valores de ΔG sinalizam interações melhores e mais estáveis (VLACHAKIS, 2018; SULTAN *et al.*, 2018).

O docking molecular é uma das mais relevantes abordagens computacionais de SBDD para o advento de novas moléculas com potencial farmacológico. O processo de docagem envolve a predição das conformações de ligantes no alvo terapêutico (KITCHEN *et al.*, 2004), com uma posterior avaliação de parâmetros que norteiam diferentes tipos e forças de interação. De início tem-se o acoplamento do ligante com a proteína, de maneira que, diversas conformações e orientações de cada molécula são analisadas e avaliadas a depender da estabilidade e do tipo de interação com diferentes resíduos de aminoácidos do alvo. Na etapa final avalia-se as condições que envolveram o processo, como energia de ligação, energia livre de Gibbs, tipo de ligação e força de ligação. É feita então uma classificação de possíveis candidatos à fármacos para avaliações experimentais posteriores mais profundas (FERREIRA *et al.*, 2011).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a interação *in silico* de curcuminoides sintéticos com a proteína da obesidade associada à massa gorda – FTO.

3.2 Objetivos Específicos

- a) Analisar a energia de interação entre as moléculas de interesse e a proteína da obesidade associada à massa gorda – FTO;
- b) Avaliar os tipos de interações intermoleculares e as distâncias destas entre os ligantes e a proteína-alvo;
- c) Identificar os locais de afinidade e interação das moléculas de interesse na macromolécula.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

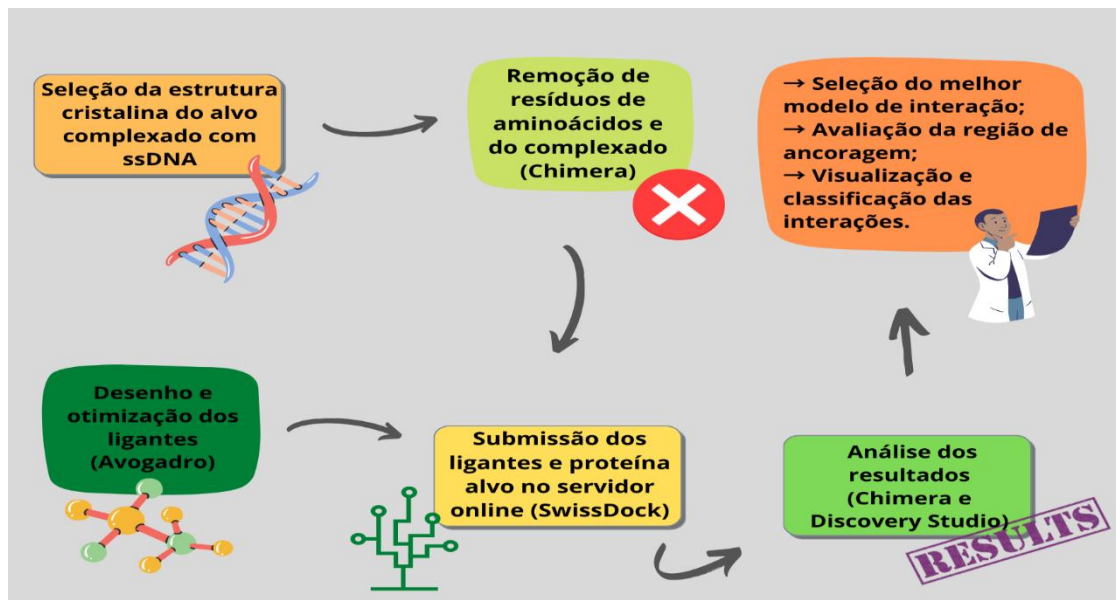
Inicialmente, selecionou-se a estrutura cristalina de FTO em complexo com ssDNA modificado com m6dA a partir do banco de dados do RCSB *Protein Data Bank* no formato “.pdb”. Em seguida, utilizou-se o programa UCSF Chimera 1.16 (PETTERSEN *et al.*, 2004) para remoção dos resíduos de aminoácidos e de água presentes na molécula modelo, bem como do complexo em que esta estava acoplada. Posteriormente, as substâncias ligantes a serem testadas, orlistate e os curcuminoides, foram preparadas e otimizadas para a análise. O programa de escolha foi o Avogadro (HANWELL *et al.*, 2012), software que permitiu o desenho das moléculas e otimização das estruturas químicas em conformação 3D de maior estabilidade. A molécula alvo e os ligantes foram então submetidos ao docking molecular, utilizando-se para tal o servidor online SwissDock (GROSDIDIER; ZOETE; MICHIELIN, 2011). Os resultados obtidos foram visualizados e interpretados com auxílio dos seguintes softwares - UCSF Chimera 1.16 (PETTERSEN *et al.*, 2004) e Discovery Studio (MAGALHÃES; CORREA, 2012).

A partir dos resultados obtidos no SwissDock, alguns modelos de interação alvo-ligante foram selecionados, tomando como base a energia livre de Gibbs (ΔG) envolvida na ligação. Além disso, as regiões do alvo em que houveram ancoragem das moléculas ligantes foram analisadas e comparadas com o fármaco de referência escolhido.

Ainda que seja conhecido na literatura um inibidor seletivo para FTO, FB23, por ter seu uso vinculado ao combate à leucemias (HUANG *et al.*, 2019), por estudos demonstrarem o potencial de inibição da proteína FTO por orlistate (MOHAMMED; AL-NUMAIR; BALAKRISHNAN, 2015; ALHARBI *et al.*, 2013) e pelo mesmo já ser um fármaco de escolha no tratamento para a obesidade, este foi escolhido como fármaco de referência nos testes de docking molecular. A partir dos resultados obtidos no SwissDock, alguns modelos de interação alvo-ligante foram selecionados, tomando como base a energia livre de Gibbs (ΔG) envolvida na ligação. As ligações escolhidas foram aquelas que apresentaram o maior ΔG observado para cada interação entre alvo e ligante, considerando-se que estes apresentaram um $\Delta G \geq -6,0$ kcal/mol. Valores superiores seriam indicativos de interações fracas, instáveis e não-espontâneas, que provavelmente não ocorreriam de maneira natural (SHITYAKOV; FÖRSTER, 2014). Além disso, as regiões do alvo em que houveram ancoragem das moléculas ligantes foram analisadas e comparadas com o medicamento de referência. Observou-se a distância de ligação, os resíduos da enzima envolvidos e os tipos de interações intermoleculares

encontrados. A figura 9 elucida melhor o processo aplicado por meio de um fluxograma.

Figura 8 – Fluxograma da metodologia realizada para o docking molecular



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.1 Obtenção e processamento da estrutura cristalográfica de FTO

A estrutura cristalográfica da proteína da obesidade associada à massa gorda - FTO em complexo com ssDNA modificado com m6dA (PDB: 5ZMD) (Figura 10) foi obtida do RCSB *Protein Data Bank* (SAHA *et al.*, 2013). A posteriori, realizou-se a preparação do alvo utilizando o software UCSFChimera 1.16, por meio da remoção dos resíduos potencialmente interferentes (aminoácidos, moléculas de água, íons ou outras entidades químicas presentes no registro cristalográfico) e da estrutura complexada.

Figura 9 – Estrutura tridimensional da proteína da obesidade associada à massa gorda complexado à ssDNA modificado com m6dA



Fonte: Elaborado pelo autor.

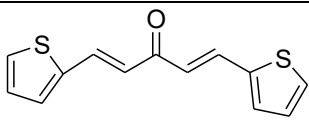
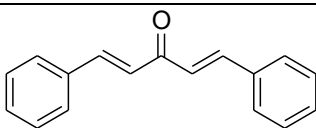
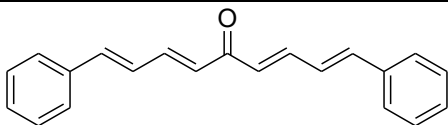
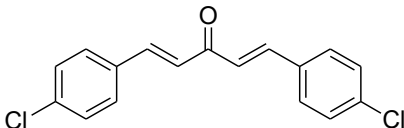
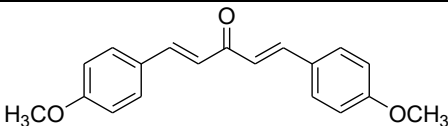
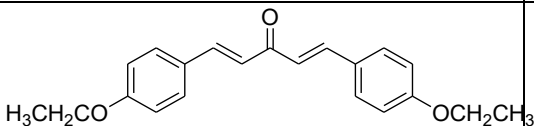
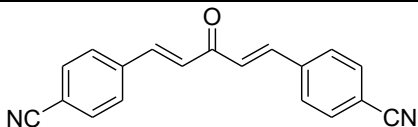
4.2 Desenho e otimização das estruturas químicas dos curcuminoides

As estruturas químicas dos derivados curcuminoides sintéticos foram gentilmente cedidas pelo professor Dr. Hécio Santos, da Universidade Estadual Vale do Acaraú (UVA), *campus* Sobral. Estruturalmente tais substâncias possuem uma base semelhante: são compostas por dois anéis aromáticos separados por uma cadeia insaturada de cinco carbonos, com um grupo cetona no meio da cadeia. Somente uma das substâncias difere deste padrão, DBCINAMALDEÍDO, que possui em sua cadeia central nove carbonos. Com relação aos anéis aromáticos, DBTIOFENO é a única substância que possui dois tiofenos separados pela cadeia carbônica. As demais moléculas apresentam um anel benzênico, possuindo cada uma delas diferentes grupos funcionais (ou nenhum grupo) ligados à este anel.

As moléculas foram desenhadas no software Avogadro, conforme Quadro 3, e otimizadas em sua conformação tridimensional mais estável. Em seguida, os arquivos foram exportados nos formatos “mol2” e “pdb”. Para critério de comparação, foi realizada a análise

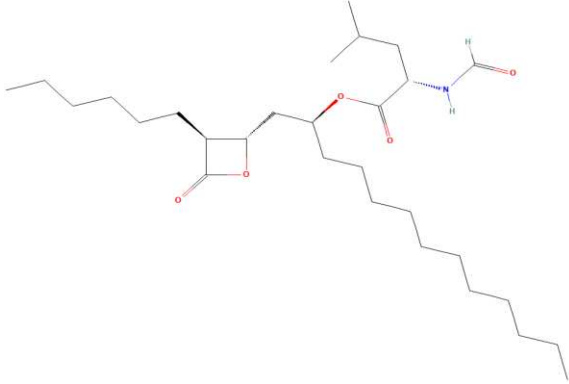
também do orlistate, fármaco de referência escolhido.

Quadro 3 – Curcuminoides sintéticos derivados da curcumina.

ESTRUTURA	NOME (IUPAC)	SIGLA
	(1E,4E)-1,5-di(thiophen-2-yl)penta-1,4-dien-3-one	DBTIOFENO
	(1E,4E)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one	DBACETONA
	(1E,3E,6E,8E)-1,9-diphenylnona-1,3,6,8-tetraen-5-one	DBCINAMALDEIDO
	(1E,4E)-1,5-bis(4-chlorophenyl)penta-1,4-dien-3-one	DBCLORO
	(1E,4E)-1,5-bis(4-methoxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one	DBANISALDEIDO
	(1E,4E)-1,5-bis(4-ethoxyphenyl)penta-1,4-dien-3-one	DBETÓXIDO
	4-[(1E,4E)-5-(4-cyanophenyl)-3-oxopenta-1,4-dien-1-yl]benzonitrile	DBCIANO

Fonte: Elaborado pelo autor.

Quadro 4 – Orlistate

ESTRUTURA	NOME (IUPAC)	SIGLA
	[(2 <i>S</i>)-1-[(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-3-hexyl-4-oxooxetan-2-yl]tridecan-2-yl] (2 <i>S</i>)-2-formamido-4-methylpentanoate	Orlistate

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.3 Estudo de Docking Molecular

A interação teórica entre os ligantes e a molécula alvo foi avaliada através do docking molecular, utilizando o servidor online SwissDock, baseado em um método algoritmo evolutivo multiobjetivo. Através desse servidor, a proteína-alvo é mapeada, formando uma malha tridimensional. As cavidades na malha são então avaliadas. A partir daí, aplica-se o método para geração dos modos de ligação, posicionando a molécula próximo a um sítio, definindo os átomos centrais. Os grupos ao redor são rotados, eliminando colisões com os átomos da proteína, repetindo até que não haja nenhuma colisão.

Para a docagem molecular, o arquivo do alvo previamente preparado e as moléculas de interesse otimizadas, foram submetidos no site <http://www.swissdock.ch/docking#>. O SwissDock é um servidor de *web docking* que permite a realização de cálculos de docagem molecular com base no seu software de docking EADock DSS (GROSDIDIER *et al.*, 2011). Tal plataforma online foi escolhida devido sua fácil e intuitiva interface além da rapidez no método de análise. Os resultados foram avaliados e interpretados utilizando os softwares UCSF Chimera 1.16 e BIOVIA Discovery Studio 2021 Client. Cada arquivo gerado no docking contém mais de 250 simulações (modelos de interação) de possíveis interações entre o ligante e a molécula alvo. A simulação escolhida para realizar a análise foi aquela que apresentou o maior valor de energia livre de Gibbs (ΔG) pois tendem a ser mais espontâneas e mais prováveis de ocorrerem *in vivo*.

Além disso, os modelos selecionados foram avaliados também quanto à distância da ligação, quanto aos resíduos de aminoácidos dos sítios de acoplagem e o tipo de interação intermolecular entre os ligantes e a proteína alvo. Os resultados obtidos para o orlistate, por sua vez, foram para fins comparativos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com os valores de ΔG obtidos após a análise das moléculas sintéticas e do medicamento de escolha, utilizando a plataforma online SwissDock, a tabela abaixo foi elaborada.

Tabela 1 – Moléculas ligantes, seus respectivos valores de ΔG resultantes da interação com FTO

SIGLA	ΔG (kcal/mol)
ORLISTATE	-9.95
DBACETONA	-7.47
DBTIOFENO	-7.31
DBANISALDEÍDO	-7.88
DBCOLORO	-7.52
DBCINAMALDEÍDO	-7.30
DBCIANNO	-7.85
DBTÓXIDO	-7.74

Fonte: Elaborado pelo autor.

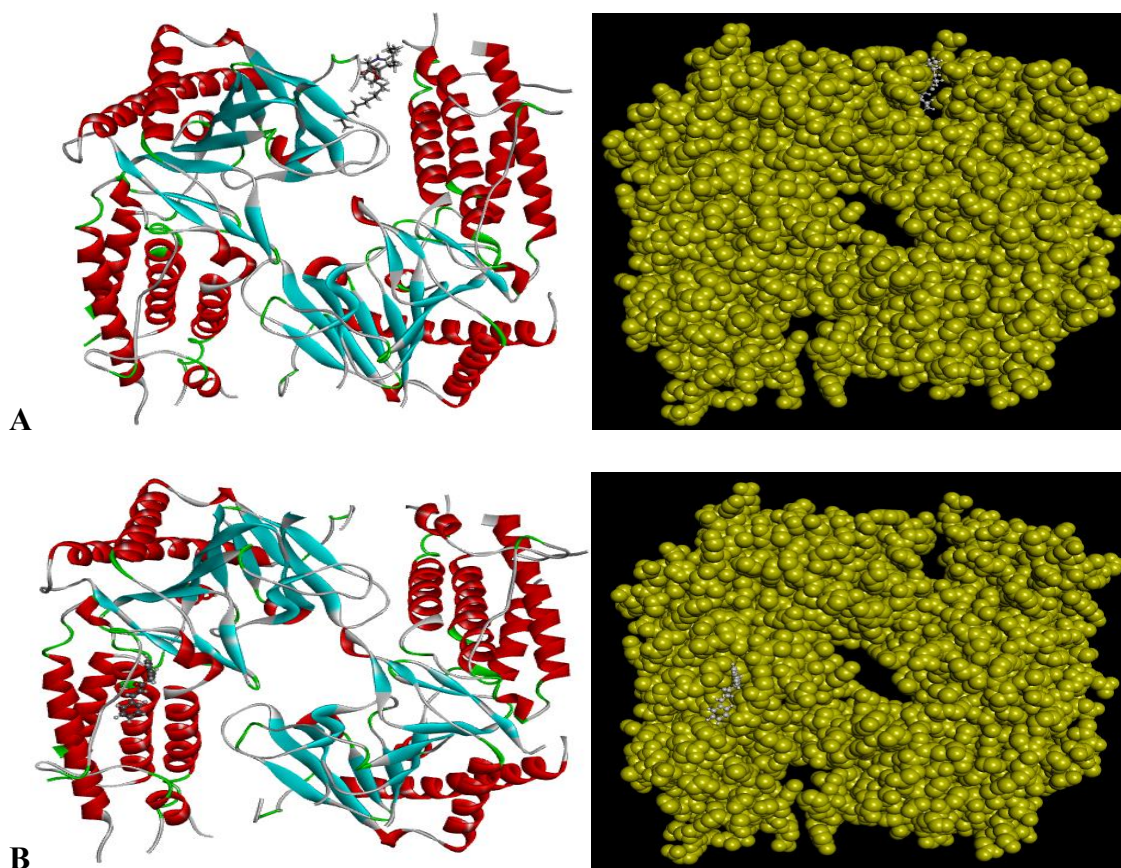
Importante ressaltar que a termodinâmica envolvida nas interações intermoleculares entre as substâncias testadas e a molécula alvo, norteiam a escolha do modelo de predição a ser avaliado. O parâmetro de referência foi a energia livre de Gibbs (ΔG), utilizado como determinante na espontaneidade da ligação/interação bem como sua estabilidade termodinâmica, uma vez que tem origem em fatores energéticos e entrópicos. Valores mais baixos de energia livre de Gibbs são observadas em interações termodinamicamente estáveis e mais favoráveis e/ou espontâneas (AJMAL, 2016).

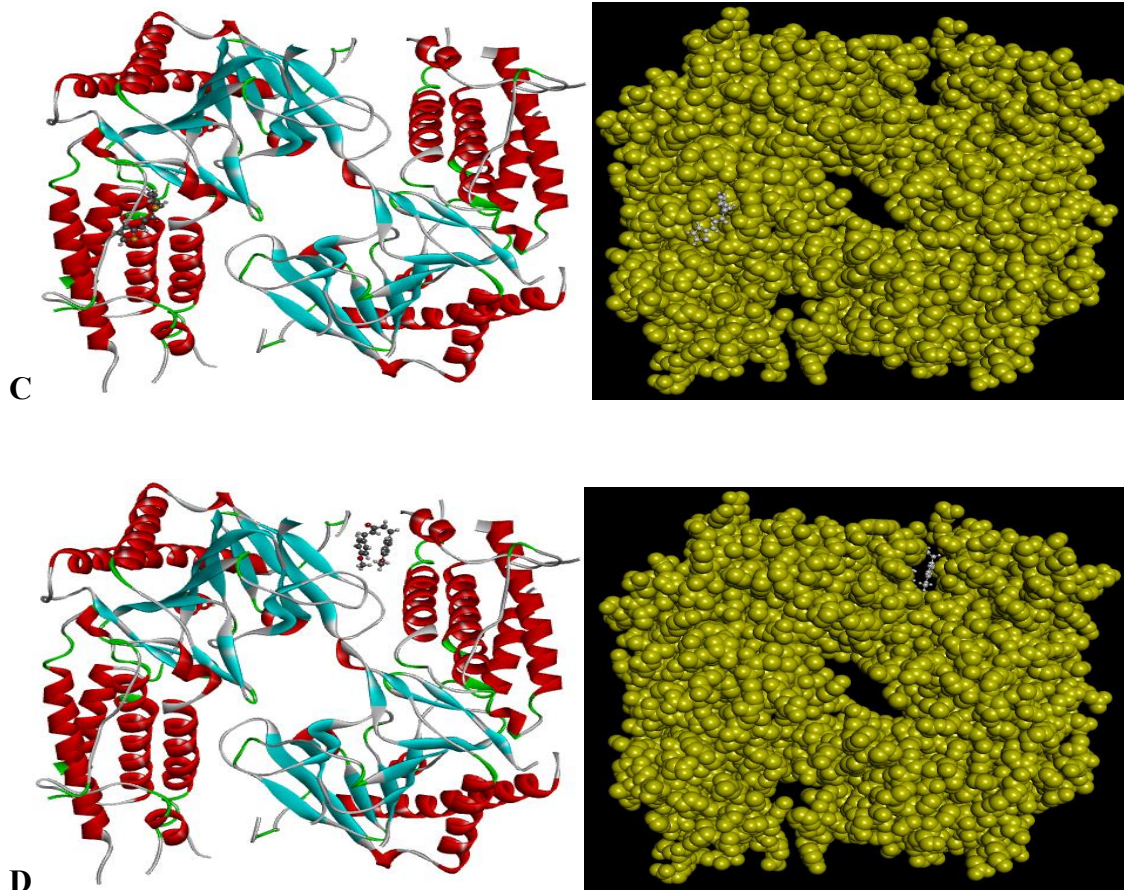
Ao comparar os valores de ΔG das interações entre os ligante e a molécula alvo, observou-se que o maior valor obtido ocorreu na ligação entre a proteína e o fármaco antiobesidade escolhido, orlistate. Os curcuminoides também apresentaram bons valores de energia livre de Gibbs, mostrando um potencial de interação significativo com FTO, com níveis

de estabilidade suficientes para que as ligações ocorram de forma espontânea.

Os modelos selecionados no software Chimera, a partir do valor da energia livre de Gibbs, foram visualizados e analisados utilizando o Discovery Studio Visualizer. Neste, obtiveram-se os tipos de interações intermoleculares entre o ligante e o alvo, bem como a distância das ligações. Para cada simulação realizada, foram obtidas imagens que demonstram a interação ligante-proteína alvo, como representadas nas figuras 11 e 12.

Figura 10 – Representação em 3D da interação das moléculas orlistate (A), DBACETONA (B), DBTIOFENO (C), DBANISALDEÍDO (D) com FTO. À direita em verde a proteína FTO, em branco o ligante

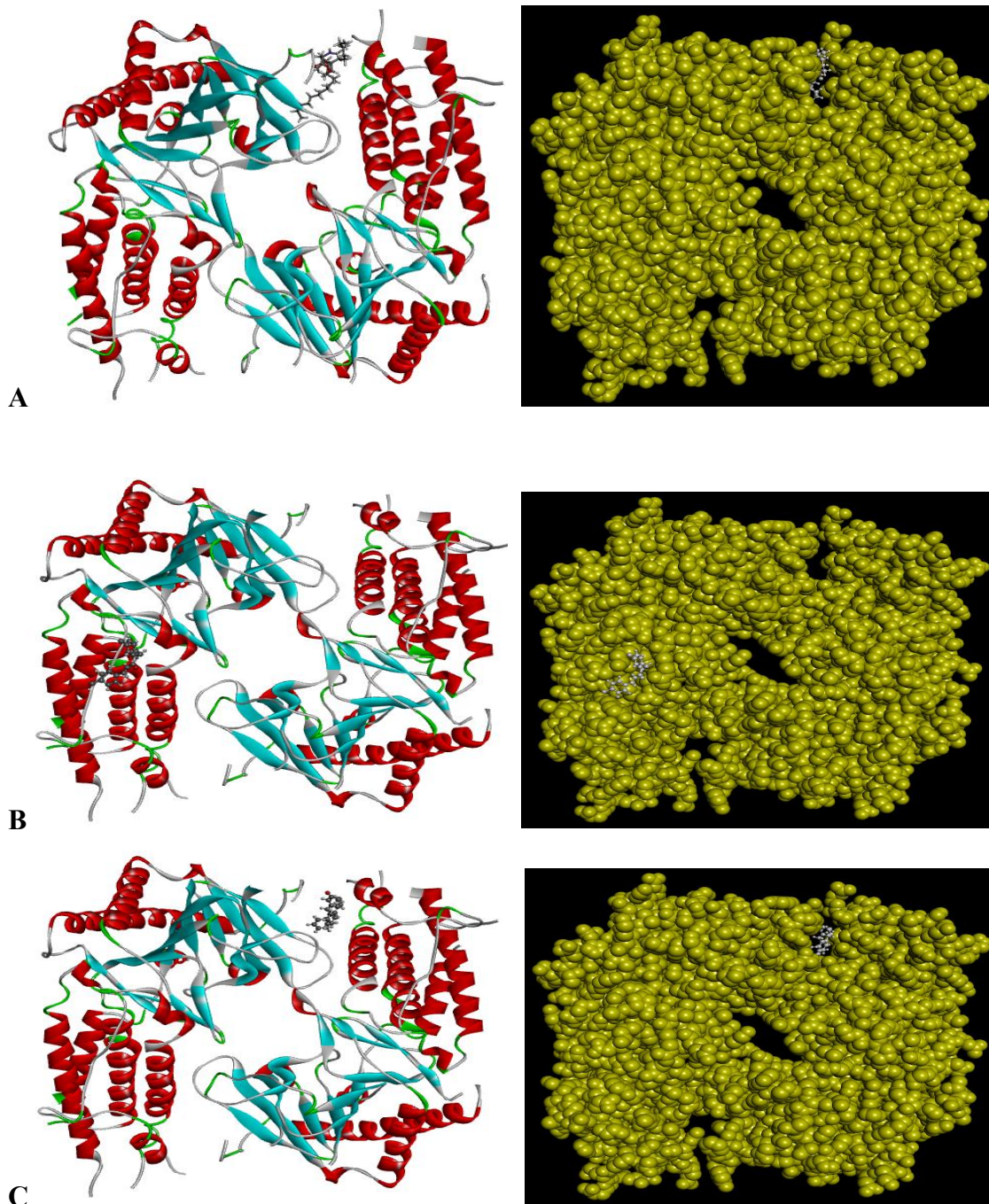


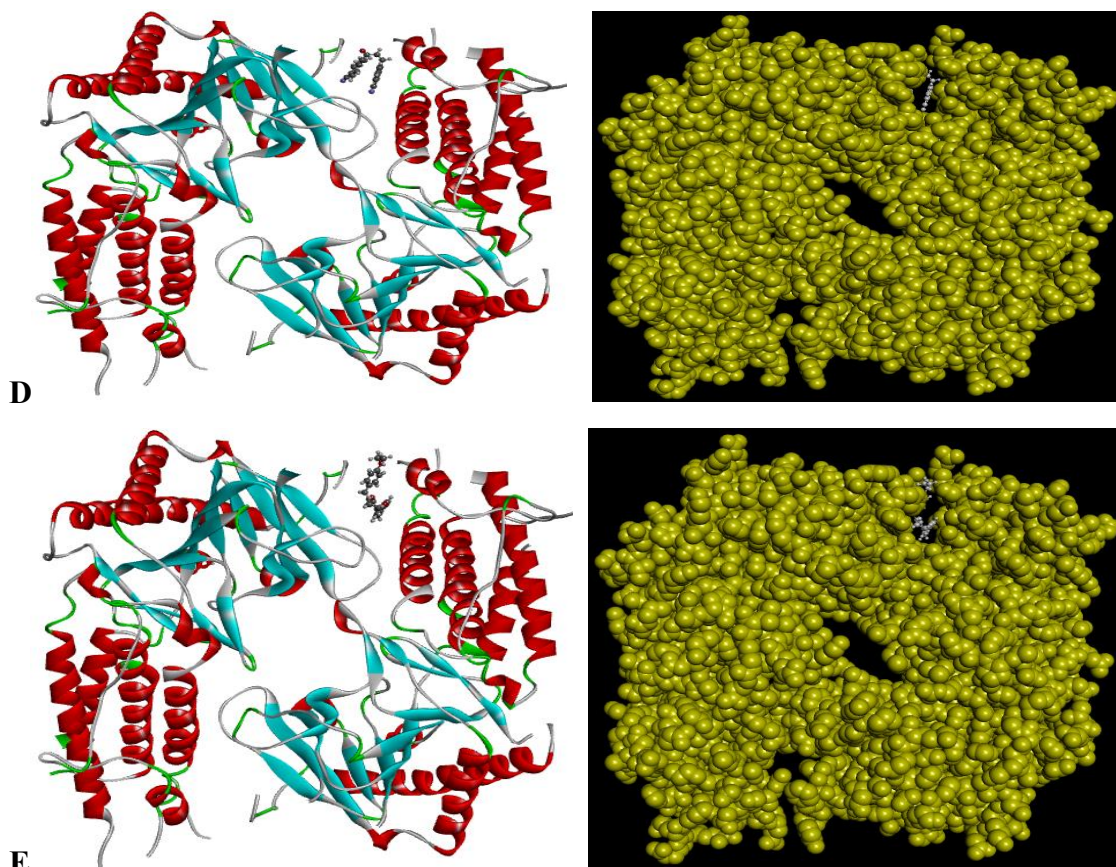


Fonte: Elaborado pelo autor.

As estruturas em 3D demonstram a região em que ocorreu o acoplamento de cada molécula ligante na proteína. Pelas imagens, observa-se que DBANISALDEÍDO encontra-se ancorado numa região semelhante ao sítio catalítico que se liga o fármaco de escolha, orlistate. DBACETONA e DBTIOFENO por sua vez interagem em uma região semelhante entre si, porém mais ao sul do sítio catalítico da macromolécula anteriormente citado.

Figura 11 – Representação em 3D da interação das moléculas orlistate (A), DBCLORO (B), DBCINAMALDEÍDO (C), DBCIANO (D), DBTÓXIDO (E) com FTO. À direita: em verde a proteína FTO, em branco o ligante





Fonte: Elaborado pelo autor.

DBCINAMALDEÍDO, DBCIANO e DBTÓXIDO também interagiram com uma região da macromolécula semelhante ao sítio catalítico ocupado por orlistate. DBCLORO em contrapartida se ligou em uma região diferente das moléculas anteriores, em um local mais ao sul, semelhante à DBACETONA e DBTIOFENO. Ainda que os dois sítios de ligação em FTO dos curcuminoides sintéticos sejam diferentes entre si, um fato que pode explicar o motivo de sete moléculas diferentes testadas interagirem somente em duas regiões é similaridade estrutural entre elas, permitindo uma interação intermolecular com os mesmos resíduos de aminoácidos.

Nota-se que DBCINAMALDEÍDO e DBACETONA são estruturalmente muito parecidas entre si, diferindo apenas no tamanho da cadeia insaturada. Entretanto, o aumento na distância entre os anéis aromáticos foi suficiente para que tais moléculas interagissem com regiões completamente distintas da mesma macromolécula. Tal fato explica a importância do docking molecular no planejamento de fármacos, uma vez que pequenas alterações estruturais na molécula em desenvolvimento podem ser suficientes para interferir diretamente na interação dela com o alvo, fazendo o ligante se ancorar, ou não, em um sítio importante para a atividade catalítica da proteína.

DBANISALDEÍDO, DBCIANO e DBTÓXIDO também apresentam substituições que

aumentaram a polaridade da molécula, fazendo-as todas compartilharem afinidade pela mesma região catalítica.

Posteriormente, a partir da identificação dos resíduos de aminoácidos com quais houveram interações intermoleculares, a tabela 2 foi criada.

Por ser um gene 2-oxoglutarato (2OG) dependente, FTO vai ter no sítio catalítico de 2OG um alvo para sua própria inibição. Tal sítio é composto pelos aminoácidos Arg316, Ser318 e Tyr295, além de His307 e Asp233 (AIK *et al.*, 2013). Apesar de já bem descritos na literatura potenciais moléculas com ação inibitória de FTO atuantes nesse sítio ativo (SHISHODIA *et al.*, 2021), nem o fármaco de escolha orlistate, nem nenhum curcuminoide sintético testado apresentou afinidade por tal região na macromolécula.

Orlistate mostrou afinidade por His305, Leu285, Pro283, Trp42 e Gln41. Alguns dos derivados curcuminoides sintéticos testados também interagiram com resíduos semelhantes à ele como Pro283, Trp42 e Gln41. Na literatura, pesquisas apontam o orlistate como potencial inibidor de FTO (MOHAMNMED; AL-NUMAIR; BALAKRISHNAN, 2015; ALHARBI *et al.*, 2013), dessa forma, tais moléculas sintéticas por se acoplarem em regiões próximas ao seu sítio catalítico, ou no próprio, demonstram-se promissoras como também inibidoras da macromolécula.

Com relação ao tipo de interações intermoleculares observadas, as substâncias DBCIANO, DBCLORO e DBACETONA apresentaram 1 interação em comum com o fármaco de escolha, DBTIOFENO e DBCINAMALDEÍDO apresentaram 2 interações em comum com o orlistate e DBANISALDEÍDO apresentou 4 interações em comum, tornando-se aquela que mais demonstrou similaridade nos tipos de ligações intermoleculares entre o ligante e a proteína alvo, sendo elas do tipo: alquil; π – alquil; ligação covalente e ligação de hidrogênio. Na tabela 3 foram compilados todos os tipos, bem como a quantidade de interações intermoleculares contempladas no acoplamento dos ligantes e da macromolécula.

Tabela 2 – Interações entre ligantes e resíduos de aminoácidos da proteína FTO e seus respectivos valores de distâncias intermoleculares (Å)

Resíduos	ARG 316	ARG 462	ASN 447	ASP 233	ASP 161	CYS 472	GLN 41	GLN 446	GLN 451	GLN 457	HIS 305	HIS 307	LEU 285	LEU 439	LYS 469	PHE 38	PRO 283	SER 318	TRP 42	TYR 295	TYR 475	VAL 493
Orlistate	-	-	-	-	-	-	2.71 3.00	-	-	-	5.05	-	4.54	-	-	-	4.82	-	4.44	-	-	-
DBACETONA	-	4.08	-	-	-	4.39	-	-	-	3.60	-	-	-	-	4.27 5.19	-	-	-	-	-	5.06	-
DBTIOFENO	-	3.62 4.26	-	-	-	3.94 4.55	-	-	-	3.79	-	-	-	-	4.06 4.81	-	-	-	-	-	5.86	-
DBANISALDEÍDO	-	-	2.96	-	-	-	3.03	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5.12 4.52	-	5.12 5.01	-	-	5.32
																			3.88			
DBCOLORO	-	4.51	-	-	-	3.87 4.73	-	-	-	-	-	-	-	-	4.65 3.88	-	-	-	-	-	5.12	-
DBCINAMALDEÍDO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.59	-	4.99	4.47	-	5.25	-	-	5.02
DBCIANO	-	-	-	-	-	-	3.11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DBTÓXIDO	-	-	-	-	-	-	4.11 4.49	4.15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.49	-	-	-

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 3 – Tipos de interações entre as substâncias ligantes e os resíduos de aminoácidos da molécula alvo

Tipo de interação	Ligação de Hidrogênio	$\pi - \pi$ empilhado	$\pi -$ cátion	Ligação covalente	$\pi -$ alquil	Alquil	$\pi -$amida empilhado	$\pi - \pi$ em forma de T	Ligação $\pi -$ Hidrogênio
Orlistate	1	-	-	1	3	2	-	-	-
DBACETONA	1	-	1	-	1	-	-	1	1
DBTIOFENO	2	-	1	-	3	-	-	1	1
DBANISALDEÍDO	1	2	-	1	2	2	-	-	-
DBCOLORO	-	-	1	-	4	-	-	-	2
DBCINAMALDEÍDO	-	-	-	-	2	2	-	1	-
DBCIANO	1	-	-	-	-	-	-	-	-
DBTÓXIDO	-	-	-	-	-	-	1	-	2

Fonte: Elaborado pelo autor.

As interações intermoleculares são resultantes das forças atuantes entre as moléculas, que influenciam no comportamento eletrônico de seus átomos e suas proximidades. Dentre essas forças, aquelas de dispersão apresentam menor força intermolecular como por exemplo a ligação de Van der Waals, uma interação relativamente simples entre hidrocarbonetos. Já interações do tipo dipolo-dipolo, que ocorrem geralmente na presença de átomos mais eletronegativos, é considerada mais forte e de maior afinidade entre as moléculas. Dentre todas as interações intermoleculares, as ligações de hidrogênio são aquelas que demonstram maior força intermolecular e, por consequência, a menor distância entre as ligações, tornando mais difícil afastar uma molécula da outra (ROCHA, 2001).

Confirmando o que fora dito anteriormente, no presente estudo as ligações de menor distância intermolecular foram as ligações de hidrogênio, justamente por possuírem maior afinidade e força de ligação. O valor observado das distâncias intermoleculares foram de 3,00 a 3,79 angstroms (Å), classificadas como interações de hidrogênio de forte intensidade para aquelas com valor $< 3,1$ Å e de fraca intensidade para aquelas com valor $> 3,1$ Å (IMBERTY, 1991).

A ligação de hidrogênio é uma interação intermolecular não convencional que ocorre entre um átomo de hidrogênio presente em uma ligação polar e um par de elétrons não compartilhado em um íon, ou ainda com um átomo próximo pequeno e eletronegativo. Esse tipo de interação foi observada em algumas das moléculas testadas e a proteína alvo, algo natural visto que a estrutura química dos aminoácidos é constituída de átomos eletronegativos como oxigênio e nitrogênio em todos, e enxofre no caso da metionina (LEHNINGER, 2014).

Algumas interações não convencionais são comuns entre estruturas com anel aromático, como ocorre em sistemas biológicos na presença de ácidos nucleicos e proteínas. Estas são descritas como interações do tipo π . São resultado da relação de atração σ - π e repulsão π - π , conhecidas como interação π empilhada ou π - π *stacking* (MIKULSKI *et al.*, 2014). Dentre os curcuminoides sintéticos testados, apenas em um foi observado esse tipo de interação, DBANISALDEÍDO. A interação se deu entre o anel aromático dessa molécula com resíduo do aminoácido triptofano (TRP 42), que também possui anel aromático em sua estrutura. Os valores na distância intermolecular para interações do tipo π - π *stacking* foi maior, variando entre 3,88 a 5,01 Å, o que indica uma menor força de interação em relação às ligações de hidrogênio.

Outro tipo de interação observada é a π -amida *stacking*, uma ligação intermolecular não covalente que acontece entre um sistema π rico em elétrons e um grupo amida, sendo do

tipo dipolo-dipolo (FOKOUÉ *et al.*, 2020). Tal interação só foi percebida em uma molécula testada, DBTÓXIDO e interagiu com o resíduo de aminoácido GLN41. A distância de ligação observada foi de 4,49 Å.

Na interação do tipo π - π em forma de T, ocorre a interação de uma nuvem de elétrons π entre dois grupos aromáticos, mas em forma de T, ou seja, a nuvem de elétrons de um anel interagem com a de outro que esteja perpendicular a este, podendo haver sobreposição de anéis ou não (TIAGO, 2011). DBACETONA, DBTIOFENO e DBCINAMALDEÍDO foram as moléculas que apresentaram este tipo de ligação intermolecular. As duas primeiras interagiram com TYR475 e a última com TRP42. A distância de ligação variou entre 5,06 e 5,86 Å.

Ligações do tipo alquila-arila ou π -alquil são consideradas como ligações de hidrogênio com anel aromático não-clássicas, caracterizadas como dipolo-dipolo induzido fracas, tendo papel importante na estabilidade de complexos ligante-proteína (FOKOUÉ *et al.*, 2020). Essa interação foi a mais observada entre os acoplamentos dos ligantes estudados, visto que todas possuíam um anel aromático em sua estrutura, possibilitando tais interações com diferentes resíduos de aminoácidos como CYS472, LYS469, ARG462, VAL93, TRP42, HIS305, TYR475 e PHE38. Os valores das distâncias das ligações por sua vez variaram entre 4,08 e 5,32 Å.

Interações do tipo π -cátion são observadas entre um grupo ou átomos carregados positivamente e a nuvem de elétrons π presente em um anel aromático. Esta interação é comumente vista em sistemas biológicos como ácidos nucleicos, enzimas, peptídeos, imunocomplexos e ligações ligante-proteína (MAHADEVI; SASTRY, 2013; SHERRILL, 2013; RODRÍGUEZ-SANZ; CABALEIRO-LAGO; RODRIGUEZ-OTERO, 2014). DBACETONA, DBTIOFENO e DBCLORO apresentaram esse tipo de ligação, todos interagindo com o resíduo LYS469. A distância de ligação variou entre 3,88 e 4,27 Å.

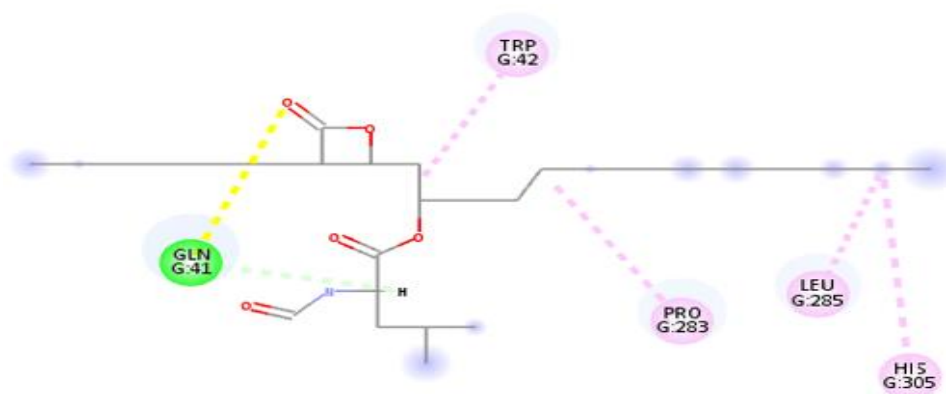
Ligações π -hidrogênio são observadas na interação entre um átomo de hidrogênio, ligado a um carbono ou a átomos/grupamentos eletronegativos como hidroxila, e a nuvem de elétrons π presente em anéis aromáticos. São de forte interação, podendo em certas circunstâncias ser superiores às ligações de hidrogênio. (DU *et al.*, 2013; PANASIK JR; FLEMING; ROSE, 2005; RAGONE, 2001). Nos ligantes testados essa força intermolecular foi a segunda mais observada, interagindo com os seguintes resíduos de aminoácidos: GLN457, CYS472, LYS469, GLN446 e GLN41. A distância de ligação se manteve entre 3,60 e 4,15 Å.

As ligações do tipo covalente, são definidas como aquelas em que ocorre um

compartilhamento de elétrons, resultando numa forte atração entre dois átomos. Pode-se partilhar um ou mais pares de elétrons, gerando uma maior densidade eletrônica, atraindo indiretamente os núcleos carregados positivamente mantendo a molécula unida (FERNANDES, 2015). Esse tipo de ligação é considerado forte e é comum entre átomos de carbono e hidrogênio. No presente estudo, duas moléculas testadas apresentaram este tipo de interação com FTO: o fármaco orlistate e DBANISALDEÍDO em GLN41 e ASN447 respectivamente. Os valores de distância foram os menores obtidos em todos os testes, sendo 2,71 Å para orlistate e 2,96 Å para DBANISALDEÍDO.

A partir do modelo *in silico* realizado, foi possível prever as interações intermoleculares para cada molécula analisada e FTO. Tais resultados estão apresentados nas figuras abaixo.

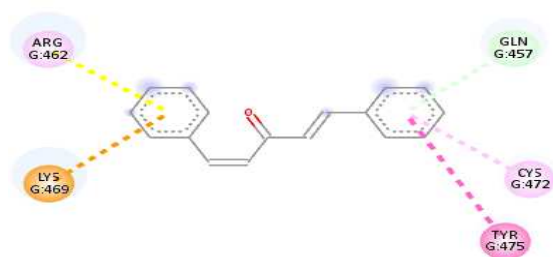
Figura 12 – Diagrama 2D da interação entre orlistate e FTO.



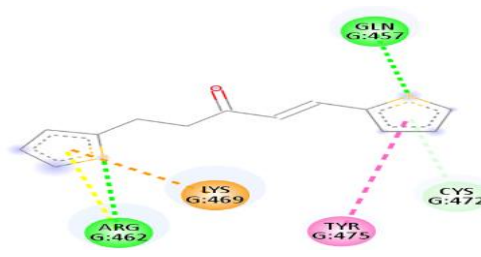
Fonte: Elaborado pelo autor.

Conforme visualizado no diagrama 2D acima, o fármaco antiobesidade de escolha, orlistate apresentou interações com alguns resíduos de aminoácidos da proteína FTO. Observa-se a interação de ligação de hidrogênio do átomo de oxigênio com o aminoácido GLN41 e no mesmo resíduo uma ligação covalente do tipo C-H. Além disso, observou-se ligações do tipo π -alqu沿海 em TRP42 e HIS305 e alqu沿海 em LEU285 e PRO283.

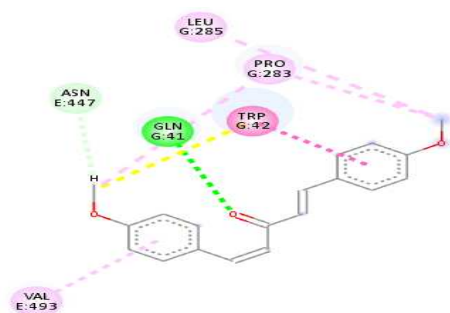
Figura 13 – Diagrama 2D da interação entre os curcuminoides sintéticos com FTO



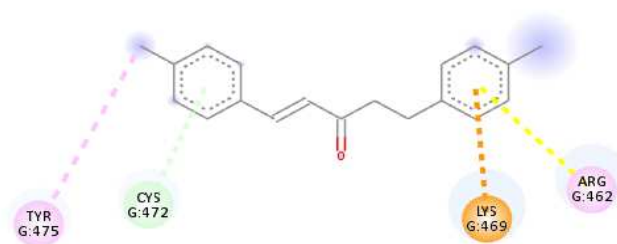
DBACETONA



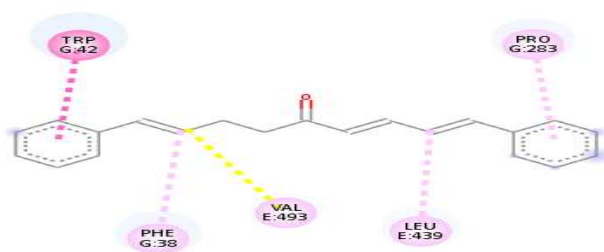
DBTIOFENO



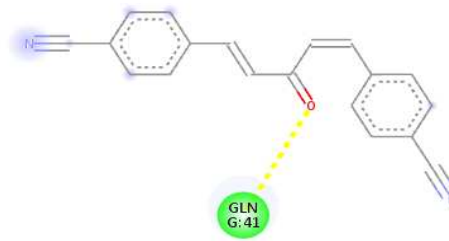
DBANISALDEÍDO



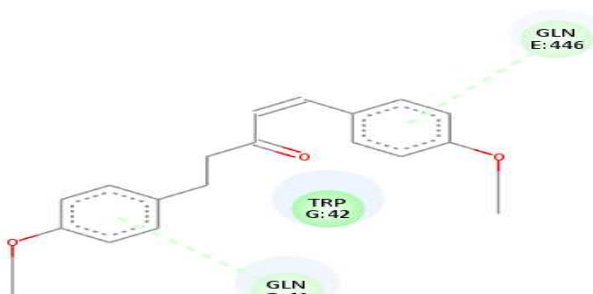
DBCLORO



DBCINAMALDEÍDO



DBCIANNO



DBTÓXIDO

Fonte: Elaborado pelo autor.

É válido ressaltar que, apesar de nem orlistate nem os ligantes testados interagirem com resíduos de aminoácidos do sítio catalítico de 2OG, citado anteriormente como principal alvo para inibidores de FTO, o medicamento de escolha já foi descrito na literatura como um promissor inibidor do gene e as moléculas aqui testadas compartilharam de semelhantes pontos de interação com aminoácidos.

DBCIANO, DBANISALDEÍDO e DBTÓXIDO apresentaram interações com GLN41. Destes, os dois primeiros mostraram compartilhar não só do mesmo resíduo que orlistate, mas também do mesmo tipo de ligação, a de hidrogênio. DBANISALDEÍDO, DBCINAMALDEÍDO e DBTÓXIDO demonstraram afinidade por TRP42 e destes, o primeiro apresentou o mesmo tipo de ligação que orlistate, π -alquil. Por fim, DBCINAMALDEÍDO e DBANISALDEÍDO se ligaram a outro ponto em comum com orlistate, PRO283, sendo a segunda molécula a que demonstrou o mesmo tipo de interação intermolecular com o resíduo, ligação do tipo alquil.

Orlistate foi a única molécula a interagir com a subunidade NTD de FTO. DBACETONA, DBTIOFENO, DBCLORO e DBCIANO interagiram com a porção CTD de FTO. DBANISALDEÍDO, DBCINAMALDEÍDO e DBTÓXIDO interagiram com as duas subunidades da macromolécula.

Com relação à estrutura química de cada molécula testada e sua influência nas interações intermoleculares, temos que DBCIANO que apresenta ligado a seus anéis aromáticos um grupo fortemente retirador de elétrons ($-C\equiv N$), foi a molécula que menos interagiu com FTO, com somente uma ligação intermolecular. Ainda que geralmente moléculas maiores apresentem uma superfície de contato maior com o alvo e por consequência mais interações (JUNQUEIRA, 2017), DBCINAMALDEÍDO, única substância com nove carbonos em sua cadeia central, se ligou apenas em seis resíduos de aminoácidos de FTO. A halogenação do anel aromático dos derivados curcuminoides não demonstrou ser uma estratégia para uma significativa melhora de interação, visto que DBCLORO e DBACETONA, que diferem apenas pela presença do átomo de cloro ligado ao anel benzênico da primeira, demonstraram o mesmo número de ligações em FTO, seis. DBANISALDEÍDO e DBTIOFENO por sua vez, possuem em sua estrutura grupos que geram uma densa nuvem de elétrons livres, que permitiram um maior número de interações dentre todos os outros derivados curcuminoides testados, oito ligações com resíduos de aminoácidos da macromolécula.

Interessante pontuar que apesar de muitos dos ligantes testados não compartilharem do mesmo sítio de ligação, ou similar, que orlistate em FTO, é possível encontrar na literatura

diferentes candidatos à inibidores da macromolécula que possuem sítios catalíticos diferentes tanto de 2OG, como do fármaco testado (ZHANG *et al.*, 2019; HE *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2018). Desta forma, não pode-se descartar a possibilidade destes compostos agirem de maneira inibitória, principalmente pois o enovelamento ou dobramento de uma proteína e seu arranjo tridimensional influenciam diretamente na sua função no organismo, determinando sua interação com o meio em que está inserida (TANOUE, 2018; CONTESSOTO *et al.*, 2018). Assim sendo, qualquer substância química que seja capaz de influenciar nessa conformação ou mesmo alterá-la, pode atuar por meio do que se denomina inibição alostérica, diminuindo o potencial bioativo da macromolécula (LEHNINGER, 2014). Válido ressaltar que todos os curcuminoides sintéticos testados apresentaram ligações com energia livre de Gibbs baixa o suficiente para acontecerem de forma espontânea e estável.

Tais resultados conversam diretamente com evidências presentes na literatura, em que o uso de curcumina na suplementação alimentar apresentou efeitos positivos na redução do tecido adiposo e nas condições de obesidades apresentadas tanto em animais modelos em estudos pré clínicos como em pacientes em estudos clínicos (ZHAO *et al.*, 2017).

Para comprovar o potencial dos curcuminoides aqui avaliados como candidatos na terapia da obesidade por meio de inibição da proteína FTO, um estudo mais robusto de docking molecular é necessário, com posterior análise *in vitro* e *in vivo*.

6 CONCLUSÃO

A partir dos resultados observados foi possível identificar as interações teóricas dos derivados curcuminoides em estudo com a proteína da obesidade associada à massa gorda (FTO). Algumas das moléculas testadas apresentaram similaridade na interação com o alvo quando comparadas ao fármaco de escolha utilizado, orlistate. Além disso, a partir da análise realizada, a molécula DBANISALDEÍDO foi a que se mostrou mais promissora dentre as demais, apresentando oito interações intermoleculares com FTO, destas, três foram semelhantes ao fármaco de escolha, ligando-se ao mesmo resíduo de aminoácido com o mesmo tipo de interação. Além disso, foi a única molécula além de orlistate a apresentar uma ligação do tipo covalente com a molécula alvo. Desta forma, DBANISALDEÍDO pode servir de ponto de partida para testes futuros. Os resultados obtidos neste presente estudo podem direcionar para a descoberta de novos fármacos para o tratamento da obesidade.

REFERÊNCIAS

- ABEYRATHNA, P.; SU, Y. The critical role of Akt in cardiovascular function. **Vascular pharmacology**, v. 74, p. 38-48, 2015.
- AIK, W., et al. Structural basis for inhibition of the fat mass and obesity associated protein (FTO). **Journal of medicinal chemistry**, v. 56, n. 9, p. 3680-3688, 2013.
- AJMAL, M. R. et al. Differential mode of interaction of ThioflavinT with native β structural motif in human α 1-acid glycoprotein and cross beta sheet of its amyloid: Biophysical and molecular docking approach. **Journal of Molecular Structure**, v. 1117, p.208-217, 2016.
- ALHARBI, K. K; SYED, R.; KHAN, I. A. Computational study on the interaction of flavonoids with fat mass and obesity associated protein. **Journal of Environmental Biology**, v. 36, n. 2, p. 419, 2015.
- ALSAADOUN, A. R., ALSAADOUN, T. R., AL GHUMLAS, A. K. Liraglutide Overdose-Induced Acute Pancreatitis. **Cureus**, v. 14, n. 1, 2022.
- ANDRICOPULO, A. D.; SALUM, L. B.; ABRAHAM, D. J. Structure-based drug design strategies in medicinal chemistry. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 9, n. 9, p. 771-790, 2009.
- BÄCKHED, F., et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. **Proceedings of the national academy of sciences**, v. 101, n. 44, p. 15718-15723, 2004.
- BANDEIRA, P. N. et al. *In Vitro* Antifungal Activity Against Trychophyton Rubrum of p-Aminochalcones and 3'-Methoxy-4'-Hydroxy Chalcone. **Revista Virtual de Química**, v.12, n. 3, p. 703-711, 2020.
- BEN-HAIM, S.; MOSHITCH-MOSHKOVITZ, S.; RECHAVI, G. FTO: linking m6A demethylation to adipogenesis. **Cell research**, v. 25, n. 1, p. 3-4, 2015.
- BERG, A. H.; SCHERER, P. E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. **Circulation research**, v. 96, n. 9, p. 939-949, 2005.
- BRADFORD, P. G. Curcumin and obesity. **Biofactors**, v. 39, n. 1, p. 78-87, 2013.
- BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE. **Dia mundial da obesidade**. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/04-3-dia-mundial-da-obesidade/#:~:text=Pela%20definição%20da%20Organização%20Mundial,24%2C9%20kg%2Fm2>. Acesso em: 17 maio 2022.
- CHOOI, Y.; DING, C.; MAGKOS, F. The epidemiology of obesity. **Metabolism**, v. 92, p. 6-10, 2019.

CHURCH, C. et al. Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity. **Nature genetics**, v. 42, n. 12, p. 1086-1092, 2010.

CONTESSOTO, V. G., *et al.* Introdução ao problema de enovelamento de proteínas: uma abordagem utilizando modelos computacionais simplificados. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 40, 2018.

DÂMASO, A. R., et al. Multidisciplinary approach to the treatment of obese adolescents: effects on cardiovascular risk factors, inflammatory profile, and neuroendocrine regulation of energy balance. **International Journal of Endocrinology**, v. 2013, 2013.

DI CESARE, M., *et al.* The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. **BMC medicine**, v. 17, n. 1, p. 1-20, 2019.

DINA, C. *et al.* Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. **Nature genetics**, v. 39, n. 6, p. 724-726, 2007.

DU, Q-S. et al. Theoretical study on the polar hydrogen- π (Hp- π) interactions between protein side chains. **Chemistry Central Journal**, v. 7, n. 1, p. 1-8, 2013.

EHRICH, T. H. *et al.* Diet, obesity, and hyperglycemia in LG/J and SM/J mice. **Obesity Research**, v. 11, n. 11, p. 1400-1410, 2003.

FERNANDES, R. F. Ligação covalente. **Revista de Ciência Elementar**, v. 3, n. 2, 2015.

FERREIRA, M. K. A, *et al.* Potencial Farmacológico de Chalconas: Uma Breve Revisão. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 5, 2018.

FERREIRA, R. S.; GLAUCIUS, O.; ANDRICOPULO, A. D. Integração das técnicas de triagem virtual e triagem biológica automatizada em alta escala: oportunidades e desafios em P&D de fármacos. **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1770-1778, 2011.

FISCHER, J., *et al.* Inactivation of the Fto gene protects from obesity. **Nature**, v. 458, n. 7240, p. 894-898, 2009.

FOKOUÉ, H. H. *et al.* Há algo novo no reconhecimento molecular aplicado à química medicinal? **Química Nova**, vol. 43, n. 1, p. 78-89, 2020.

FRAYLING, T. M., *et al.* A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. **Science**, v. 316, n. 5826, p. 889-894, 2007.

GAO, S. et al. Structural characteristics of small-molecule inhibitors targeting FTO demethylase. **Future Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 17, p. 1475-1489, 2021.

GAO, X., *et al.* The fat mass and obesity associated gene FTO functions in the brain to regulate postnatal growth in mice. **PloS one**, v. 5, n. 11, p. e14005, 2010.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE COLLABORATIVE NETWORK. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) **Obesity and Overweight Prevalence 1980-2015**. Seattle, United States of America: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2017.

GERKEN, T., *et al.* The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. **Science**, v. 318, n. 5855, p. 1469-1472, 2007.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annual review of immunology**, v. 29, p. 415-445, 2011.

GROSDIDIER, A.; ZOETE, V.; MICHIELIN, O. SwissDock, a protein-small molecule docking web service based on EADock DSS. **Nucleic Acids Research**, v. 29, p. W270-W277, 2011.

GUIDO, R.; ANDRICOPULO, A. Modelagem molecular de fármacos. **Revista Processos Químicos**, v. 2, n. 4, p. 24-36, 2008.

GUIDO, R.V.C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.

HALL, Kevin D. *et al.* Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. **The Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 826-837, 2011.

HAN, Z., *et al.* Crystal structure of the FTO protein reveals basis for its substrate specificity. **Nature**, v. 464, n. 7292, p. 1205-1209, 2010.

HANWELL, M. D., *et al.* Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of cheminformatics**, v. 4, n. 1, p. 1-17, 2012.

HE, W., *et al.* Identification of a novel small-molecule binding site of the fat mass and obesity associated protein (FTO). **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 58, n. 18, p. 7341-7348, 2015.

HUANG, X., *et al.* The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. **International journal of biological sciences**, v. 14, n. 11, p. 1483, 2018.

HUANG, Y. *et al.* Small-molecule targeting of oncogenic FTO demethylase in acute myeloid leukemia. **Cancer cell**, v. 35, n. 4, p. 677-691, e10, 2019.

IMBERTY, A., *et al.* Molecular modeling of protein-carbohydrate interactions. Docking of monosaccharides in the binding site of concanavalin A. **Glycobiology**, v. 1, n. 6, p. 631-642, 1991.

JIA, G., *et al.* N 6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. **Nature chemical biology**, v. 7, n. 12, p. 885-887, 2011.

JUNQUEIRA, M. **Um estudo sobre o tema interações intermoleculares no contexto da disciplina de química geral: a necessidade da superação de uma abordagem classificatória para uma abordagem molecular.** 2017. 275f. Tese (Doutorado em ensino em ciências) – Instituto de Física, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017

KIM, D. D.; BASU, A. Estimating the medical care costs of obesity in the United States: systematic review, meta-analysis, and empirical analysis. **Value in Health**, v. 19, n. 5, p. 602-613, 2016.

KITCHEN, D. B. *et al.* Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. **Nature Review Drug Discovery**, v. 3, n. 11, p. 935-949, 2004.

KLOP, B.; ELTE, J. W. F.; CABEZAS, M. C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. **Nutrients**, v. 5, n. 4, p. 1218-1240, 2013.

KORDIK, C. P.; REITZ, A. B. Pharmacological treatment of obesity: therapeutic strategies. **Journal of medicinal chemistry**, v. 42, n. 2, p. 181-201, 1999.

KUO, M-L.; HUANG, T-S.; LIN, J-K. Curcumin, an antioxidant and anti-tumor promoter, induces apoptosis in human leukemia cells. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**, v. 1317, n. 2, p. 95-100, 1996.

KUTTAN, R., *et al.* Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*). **Cancer letters**, v. 29, n. 2, p. 197-202, 1985.

LEHNINGER, T. M., NELSON, D. L. & COX, M. M. **Princípios de Bioquímica.** 6. ed. [S.l.]: Artmed, 2014.

LOMBARDINO, J. G.; LOWE, J. A. The role of the medicinal chemist in drug discovery—then and now. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, n. 10, p. 853-862, 2004.

MAGALHÃES, W. S.; CORREA, C. M. Bases moleculares da ação anti-inflamatória dos ácidos oleanólico e ursólico sobre as isoformas da ciclo-oxigenase por *docking* e dinâmica molecular. **Química Nova**, v. 35, n. 2, p. 241-248, 2012.

MAHADEVI, A. S.; SASTRY, G. N. Cation– π interaction: Its role and relevance in chemistry, biology, and material science. **Chemical reviews**, v. 113, n. 3, p. 2100-2138, 2013.

MAUER, J. *et al.* FTO controls reversible m6Am RNA methylation during snRNA biogenesis. **Nature chemical biology**, v. 15, n. 4, p. 340-347, 2019.

MELONI, A. R. *et al.* GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic β -cells: mechanism and glucose dependence. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 15, n. 1, p. 15-27, 2013.

MIKULSKI, D.; EDER, K.; MOLSKI, M. Quantum-chemical study on stacking interactions between bioactive polyphenols (trans-rececratrol, trans-piceatannol) and ribonucleosides. Insight into minimum energy geometries of π - π stacked systems. **Computational and Theoretical Chemistry**, v. 1046, p. 118-125, 2014.

MIZUNO, T. M. *et al.* Negative regulation of hepatic fat mass and obesity associated (Fto) gene expression by insulin. **Life sciences**, v. 170, p. 50-55, 2017.

MOHAMAD, A. S. *et al.* Antinociceptive activity of a synthetic chalcone, flavokawin B on chemical and thermal models of nociception in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 647, n.1-6, p. 103-109, 2010.

MOHAMMED, A.; AL-NUMAIR, K. S.; BALAKRISHNAN, A. Docking studies on the interaction of flavonoids with fat mass and obesity associated protein. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 28, n. 5, 2015.

NASSAR, E. M. *et al.* Synthesis and Some Reactions of 1-aryl-4-acetyl-5-methyl-1,2,3-triazole Derivates with Anticonvulsant Activity. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v.16, n. 11, p. 926-936.

ÖZDEMİR, A. *et al.* Synthesis ans Evaluation of New Indole-Based Chalcones as Potential Antiinflammatory Agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 89, p.304-309, 2015.

PANASIK, JR, N.; FLEMING, P. J.; ROSE, G. D. Hydrogen-bonded turns in proteins: The case for a recount. **Protein science**, v. 14, n. 11, p. 2910-2914, 2005.

PETTERSEN, E. F. *et al.* UCSF Chimera – A visualization system for exploratory research and analysis. **Journal of Computational Chemistry**, v. 25, n. 13, p. 1605-1612, 2004.

PORITSANOS, N. J.; SAN LEW, P.; MIZUNO, T. M. Relationship between blood glucose levels and hepatic Fto mRNA expression in mice. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 400, n. 4, p. 713-717, 2010.

POZZAN, R., *et al.* Dislipidemia, síndrome metabólica e risco cardiovascular. **Rev socerj**, v. 17, n. 2, p. 97-104, 2004.

QUEK, Y-H.; *et al.* Exploring the association between childhood and adolescent obesity and depression: a meta-analysis. **Obesity reviews**, v. 18, n. 7, p. 742-754, 2017.

RAGONE, R. Hydrogen-bonding classes in proteins and their contribution to the unfolding reaction. **Protein Science**, v. 10, n. 10, p. 2075-2082, 2001.

RANKIN, J., *et al.* Psychological consequences of childhood obesity: psychiatric comorbidity and prevention. **Adolescent health, medicine and therapeutics**, v. 7, p. 125, 2016.

ROBINSON, T. P., *et al.* Synthesis and biological evaluation of aromatic enones related to curcumin. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 13, n. 12, p. 4007-4013, 2005.

ROCHA, W. R. Interações intermoleculares. **Cadernos temáticos de Química Nova na Escola**, n. 4, 2001.

RODRÍGUEZ-SANZ, A.; CABALEIRO-LAGO, E.; RODRÍGUEZ-OTERO, J. Cation... π interaction and microhydration effects in complexes formed by pyrrolidinium cation and aromatic species in amino acid side chains. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 12, n. 18, p. 2938-2949, 2014.

RONKAINEN, J., *et al.* Fat mass-and obesity-associated gene Fto affects the dietary response in mouse white adipose tissue. **Scientific reports**, v. 5, n. 1, p. 1-8, 2015.

RUBAN, A., *et al.* Current treatments for obesity. **Clinical Medicine**, v. 19, n. 3, p. 205, 2019.

SAHA, S. *et al.* Inhibition of VEGF: a novel mechanism to control angiogenesis by *Withania somnifera*'s key metabolite Withaferin A. **In Silico Pharmacology**, v. 1, n. 11, p.1-9, 2013.

SAHEBKAR, A., *et al.* Effect of orlistate on plasma lipids and body weight: a systematic review and meta-analysis of 33 randomized controlled trials. **Pharmacological Research**, v. 122, p. 53-65, 2017.

SANTOS-PAULO, S., *et al.* The gut microbiota as a therapeutic target for obesity: A scoping review. **Nutrition research reviews**, p. 1-33, 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **Informação de Doenças - Obesidade**. Disponível em: <https://www.sbemsp.org.br/para-o-publico/informacoes-sobre-doencas#modal-obesidade>. Acessado em: 17 maio 2022.

SHERILL, C. D. Energy component analysis of π interactions. **Accounts of chemical research**, v. 46, n. 4, p. 1020-1028, 2013.

SHISHODIA, S., *et al.* Structure-Based Design of Selective Fat Mass and Obesity Associated Protein (FTO) Inhibitors. **Journal of medicinal chemistry**, v. 64, n. 22, p. 16609-16625, 2021.

SHITYAKOV, S.; FÖRSTER, C. In silico predictive model to determine vector-mediated transport properties for the blood-brain barrier choline transporter. **Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry**, v. 7, p. 23-36, 2014.

SHOELSON, S. E., *et al.* Inflammation and insulin resistance. **The Journal of clinical investigation**, v. 116, n. 7, p. 1793-1801, 2006.

SHYANGDAN, D. S., *et al.* Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, 2011.

SIMENTAL-MENDIA, E. *et al.* A systematic review and meta-analysis of the effect of curcuminoids on adiponectin levels. **Obesity research & clinical practice**, v. 13, n. 4, p. 340-344, 2019.

SINGH, A. K. *et al.* Obesity and dyslipidemia. **Int J Biol Med Res**, v. 2, n. 3, p. 824-8, 2011.

SINGH, S.; KHAR, A. Biological effects of curcumin and its role in cancer chemoprevention and therapy. **Anti-cancer agents in medicinal chemistry**, v. 6, n. 3, p. 259–270, 2006.

SONODA, N., *et al.* β -Arrestin-1 mediates glucagon-like peptide-1 signaling to insulin secretion in cultured pancreatic β cells. **Proceedings of the national academy of sciences**, v. 105, n. 18, p. 6614-6619, 2008.

STOCK, M. J. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. **International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 21, p. S25-9, 1997.

SULTAN, S. *et al.* Molecular Docking Studies of Enzyme Inhibitors and Cytotoxic Chemical Entities. **IntechOpen**, maio 2018.

TANOUE, F. T. **Enovelamento de proteínas e ligações de hidrogênio-estudo de modelos mínimos**. 2018.149f. Dissertação (Mestrado em Física) - Universidade de São Paulo, 2018.

TIAGO, F. S. **Estudo químico-quântico do empilhamento π entre uma quinazolina livre e o complexo cis- [Ru (bpy) 2 (qui) NO](PF6) 3 e sua influência sobre a fotoquímica e fotofísica deste complexo**. 2011. 159f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2011.

TIAN, L., *et al.* Curcumin represses mouse 3T3-L1 cell adipogenic differentiation via inhibiting miR-17-5p and stimulating the Wnt signalling pathway effector Tcf7l2. **Cell death & disease**, v. 8, n. 1, p. e2559-e2559, 2018.

TØNNESEN, H. H.; MÁSSON, M.; LOFTSSON, T. Studies of curcumin and curcuminoids. XXVII. Cyclodextrin complexation: solubility, chemical and photochemical stability. **International journal of pharmaceutics**, v. 244, n. 1-2, p. 127-135, 2002.

TOPALOGLU, O.; SAHIN, I. Pharmacological treatment of obesity in clinical practice. **Medicine**, v. 10, n. 2, p. 651-7. 2021.

TUCK, M. L. *et al.* The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. **New England Journal of Medicine**, v. 304, n. 16, p. 930-933, 1981.

VANANGAMUDI, G.; SUBRAMANIAN, M.; THIRUNARAYANAN, G. Synthesis. Spectral linearity, antimicrobial, antioxidante and insect antifeedant activities of some 2,5-dimethyl-3-thienyl chalcones. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, n. 1, p. S1254- S1266, 2017.

VLACHAKIS, D. Introductory Chapter: Molecular Docking – Overview, Background, Application and What the Future Holds. **IntechOpen**, 2018.

VON LENGERKE, T.; KRAUTH, C. Economic costs of adult obesity: a review of recent European studies with a focus on subgroup-specific costs. **Maturitas**, v. 69, n. 3, p. 220-229, 2011.

VON LENGERKE, T.; KRAUTH, C. Economic costs of adult obesity: a review of recent European studies with a focus on subgroup-specific costs. **Maturitas**, v. 69, n. 3, p. 220-229, 2011.

WANG, L., *et al.* Curcumin inhibits lipolysis via suppression of ER stress in adipose tissue and prevents hepatic insulin resistance [S]. **Journal of lipid research**, v. 57, n. 7, p. 1243-1255, 2016.

WANG, R., *et al.* Identification of natural compound radicicol as a potent FTO inhibitor. **Molecular Pharmaceutics**, v. 15, n. 9, p. 4092-4098, 2018.

WANG, S. *et al.* Dynamic regulation and functions of mRNA m6A modification. **Cancer Cell International**, v. 22, n. 1, p. 1-12, 2022.

WANG, S., *et al.* Curcumin promotes browning of white adipose tissue in a norepinephrine-dependent way. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 466, n. 2, p. 247-253, 2015.

WANG, S., *et al.* Novel insights of dietary polyphenols and obesity. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 25, n. 1, p. 1-18, 2014.

WERMUTH, C. G. (Ed.). **The practice of medicinal chemistry**. [S.l.]: Academic Press, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Obesity Day: Obesity and its roots**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/03/04/default-calendar/world-obesity-day>. Acesso em: 17 maio 2022.

ZHANG, X., *et al.* Structural insights into FTO's catalytic mechanism for the demethylation of multiple RNA substrates. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 116, n. 8, p. 2919-2924, 2019.

ZHAO, X. *et al.* FTO-dependent demethylation of N6-methyladenosine regulates mRNA splicing and is required for adipogenesis. **Cell research**, v. 24, n. 12, p. 1403-1419, 2014.

ZHAO, Y., *et al.* The beneficial effects of quercetin, curcumin, and resveratrol in obesity. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2017, 2017.

ZHI, J. *et al.* Retrospective population-based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistate in normal and obese volunteers. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 56, n. 1, p. 82-85, 1994.

ZHUANG, C. *et al.* Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, p. 7762-7810, 2017.