

Estado da publicação: Não informado pelo autor submissor

Target fishing e modelagem molecular de nitroheteroarilchalconas com potente atividade antituberculose

Marcelo do Nascimento Gomes, Graziela Fernanda Sousa, Rafael Junio Souza, Bruce Soares Cardoso

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.6188>

Submetido em: 2023-06-02

Postado em: 2023-06-06 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

***Target fishing* e modelagem molecular de nitroheteroarilchalconas com potente atividade antituberculose**

Target fishing and molecular modeling of nitroheteroarilchalcones with potent antituberculosis activity

Graziela Fernanda Sousa¹

grazielafernandacastro@hotmail.com.br

<https://orcid.org/0009-0007-4381-066X>

Rafael Junio Souza²

rafaeljunio7@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-2346-0504>

Bruce Soares Cardoso³

bruce.cardoso@faculadefama.edu.br

<https://orcid.org/0000-0002-2901-1905>

Marcelo do Nascimento Gomes⁴

marcelo.gomes@faculadefama.edu.br

<http://orcid.org/0009-0004-0453-1068>

^{1,2,3,4}Faculdade Metropolitana de Anápolis, Anápolis, Goiás, Brasil

RESUMO: Estratégias de planejamento de fármacos auxiliado por computador tem contribuído com a pesquisa e o desenvolvimento de novos fármacos anti-tuberculose (TB), para evitar resistência e reduzir o tempo de tratamento e o número de fármacos usado na terapia. O objetivo deste trabalho foi a realização do estudo de *docking* para identificação do possível mecanismo de ação dos *hits* **LabMol73**, **84**, **86** e **93** testados previamente nos ensaios de *Microplate Assay Blue Alamar* (MABA), *Low Oxygen Recovery Assay* (LORA) em cepas sensíveis de *M.tb.* H37Rv e resistentes aos fármacos-padrão rifampicina e isoniazida, devido ao promissor resultado inibitório contra estas cepas sugerindo mecanismo de ação diferente dos fármacos já existentes. A triagem virtual inversa foi feita na plataforma *Pharmmapper* que identifica alvos por modelo farmacofórico. Os alvos mais promissores foram validados. O DM foi realizado no

programa Maestro da OpenEye para análise das poses e do *score* de energia. Dezesesseis alvos de *M.tb.* H37Rv foram identificados e somente nove demonstraram viabilidade para ensaio computacional. Os resultados mais promissores foram observados nos alvos ácido micólico ciclopropano sintase (PDB:1L1E) e pantotenato sintetase (PDB:1N2B). Sendo que, no alvo 1L1E resultados de *score* obtidos foram entre -6,998 a -7,767 kcal/mol. No alvo 1N2B os resultados foram entre -6,421 a -7,293 kcal/mol, se apresentando como os alvos mais promissores devido a sua pontuação de score semelhantes entre os dois alvos sugerindo que o mecanismo de ação possa ser a inibição de um destes alvos. Estes alvos se demonstraram promissores para a elucidação mecanismo de ação da nitro heteroaril chalconas analisadas, pois corrobora com o ensaio contra cepas resistentes demonstrando já que, os fármacos-padrão possuem atividade frente a outros alvos e também porque o ácido micólico e o pantotenato estão diretamente ligados a virulência e resistência do *M.tb.* H37Rv.

Palavras-chave: Nitroheteroaril chalconas; *Target fishing*; Tuberculose.

ABSTRACT: Computer-aided drug planning strategies have contributed to the research and development of new anti-tuberculosis (TB) drugs to avoid resistance and reduce treatment time and the number of drugs used in therapy. The aim of work was to carry out a docking study to identify the possible mechanism of action of the hits **LabMol73**, **84**, **86** and **93** previously tested in the Microplate Assay Blue Alamar (MABA), Low Oxygen Recovery Assay (LORA) assays in sensitive strains from *M.tb.* H37Rv and resistant to the standard drugs rifampicin and isoniazid, due to the promising inhibitory result against these strains, suggesting a different mechanism of action from existing drugs. The reverse virtual screening was performed on the Pharammapper platform, which identifies targets by pharmacophoric model. The most promising targets have been validated. The DM was performed in the OpenEye Maestro program for analysis of poses and energy score. Sixteen targets *M.tb.* H37Rv were identified and only nine demonstrated viability for computational testing. The most promising results were observed in the mycolic acid cyclopropane synthase (PDB:1L1E) and pantothenate

synthetase (PDB:1N2B) targets. Since, in the target 1L1E score results obtained were between -6.998 to -7.767 kcal/mol. In the 1N2B target the results were between -6.421 to -7.293 kcal/mol, presenting themselves as the most promising targets due to their similar score scores between the two targets suggesting that the mechanism of action may be the inhibition of one of these targets. These targets proved to be promising for elucidating the mechanism of action of the analyzed nitro heteroaryl chalcones, as they corroborate the assay against resistant strains, demonstrating that standard drugs have activity against other targets and also because mycolic acid and pantothenate are directly linked to virulence and resistance of *M.tb.* H37Rv.

Keywords: Nitroheteroaryl chalcones; Target fishing, Tuberculosis

1. INTRODUÇÃO

A TB é uma doença infecto-contagiosa, causada pelo *M.tb.* e outras micobactérias do complexo TB (GOMES *et al.*, 2017). A forma de transmissão mais relevante é pelas vias aéreas onde se expele bacilos para o ambiente, por meio de gotículas expelidas pela pessoa infectada (CARMINERO; FARGA, 2011).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2022) a TB é a principal causa de morte no mundo quando se trata de um único agente infeccioso. Estima-se que cerca de 10,6 milhões de pessoas foram infectadas com o bacilo da TB em 2021 (casos incidentes).

A TB em sua forma mais grave pode resultar em quadro de resistência, de forma que as cepas resistentes a rifampicina (RMP) e isoniazida (INH) são classificadas como MDR-TB. Quando esta resistência se estende dos fármacos de primeira escolha a também aos de segunda escolha classifica-se como cepas extensivamente resistentes (XDR-TB do inglês, *Extensively drug-resistant tuberculosis*) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Com dados epidemiológicos tão alarmantes e do aumento da resistência é urgente a necessidade de se desenvolver novos fármacos com ação anti-TB, que possibilitem a redução do período de tratamento, aumente a eficácia em bacilos resistentes e que seja um único fármaco no tratamento, podendo reduzir o custo para os pacientes, sendo uma necessidade cada vez mais urgente. Essa é a prioridade da *TB Alliance* (<http://tballiance.org>), uma organização dedicada à descoberta e desenvolvimento de terapias mais rápidas e acessíveis, o qual obteve êxito na pesquisa e desenvolvimento de

duas novas terapias para cepas MDR-TB, a bedaquilina e a delamanida, que foram aprovados em 2012 e 2013 respectivamente para o tratamento de em adultos com infecções resistentes (MAHAJAN, 2013; XAVIER, LAKSHMANAN; 2014).

Ferramentas computacionais podem auxiliar neste progresso principalmente devido ao avanço na área da computação em *hardware* e *software*, aliado a pesquisa de novos fármacos, com a disponibilização de estruturas 3D de proteínas relativas avanços na genômica e proteômica, bancos de dados de proteínas (PDB, do inglês *Protein Data Bank*), possibilitaram a elaboração e desenvolvimento do planejamento de fármacos auxiliado por computador (CADD, do inglês *Computer-Aided Drug Design*). O CADD abrange o planejamento, descoberta e otimização de compostos biologicamente ativos como candidatos a novos fármacos utilizando o auxílio de ferramentas computacionais (ROGNAN, 2007; TANG *et al.*, 2006; YOUNG, 2009).

As ferramentas computacionais também auxiliam na elaboração de estruturas tridimensionais com características eletrônicas, estéricas e de interação com o alvo. Este método é denominado planejamento de fármacos baseado na estrutura (SBDD do inglês, *Structure-Based Drug Design*) (ANDRICOPULO; SALUM; ABRAHAM, 2009).

A estratégia de *Target Fishing* que consiste em identificar sítios-alvo para uma determinada molécula. A identificação de alvos de um fármaco auxilia na resolução de problemas relacionados a toxicidade, falta de efeitos no organismo e características físicas relacionadas a este composto na pesquisa inicial da descoberta da molécula (WALE; KARYPIS, 2009).

As aril chalconas (1,3-diaril-2-propen-1-onas) e as chalconas, quimicamente são compostos que possuem dois anéis aromáticos unidos por uma cadeia aberta composta de três átomos de carbono em um sistema carbonílico α,β insaturado. As aril chalconas possuem um baixo peso molecular, sendo biossintetizados em resposta a estímulos ambientais, são precursores flavonoides e isoflavonoides (NOWAKOWSKA, 2007; SAHU *et al.*, 2012), possuem ampla atividade biológica, incluindo antibacteriana e atividade anti-TB (GARCIA. A *et al.*, 2012).

Tendo atividade antituberculose como objeto principal deste estudo, nitro heteoaril chalconas planejadas por abordagem computacional de QSAR e validadas experimentalmente por meio do ensaio de (MABA do inglês, *Microplate Assay Blue Alamar*) que avalia a concentração inibitória mínima (MIC) em condições aeróbicas e (LORA do inglês, *Low Oxygen Recovery Assay*) que avalia o MIC em condições anaeróbicas contra cepas sensíveis e resistentes de *M.tb.* H37Rv desenvolvido por

GOMES (2017), foram submetidas ao estudo de *Docking* molecular (DM), com o objetivo de propor o mecanismo de ação para os compostos mais ativos nos ensaios *in vitro*.

Deste modo, o objetivo deste trabalho é aplicar o método de *target fishing* e de DM para identificar possíveis alvos moleculares e o provável mecanismo de ação de potentes nitro heteroaril chalconas com atividade anti-TB.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

A execução deste trabalho ocorreu em três etapas: (i) foi realizada a busca de alvos na plataforma *Pharmmapper* pelo método de *target fishing* usando modelo farmacofórico; (ii) seleção e validação de alvos somente de *M.tb.* H37Rv e (iii) realização do estudo de DM rígido. Os quais estão descritos a seguir:

2.1 Target fishing

O *target fishing* foi realizado utilizando a plataforma do *Pharmmapper* que possui uma base de dados com mais de 7000 modelos farmacofóricos baseados em receptores, com esse banco de dados foi possível identificar os possíveis alvos para *M.tb.* H37Rv. Essa identificação foi feita pelo método de modelo farmacofórico representando os pontos de interação do ligante com o receptor (Figura 1).

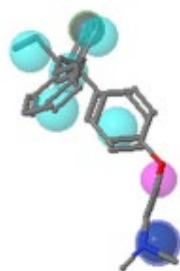


Figura 1 - Representação dos pontos farmacofóricos. (Adaptado de WANG et al., 2017).

A triagem dos alvos foi realizada a partir da lista gerada na plataforma, o qual foi identificado e selecionado somente alvos de *M.tb.* H37Rv, foram selecionadas estruturas cristalográficas depositadas no PDB, visando principalmente estruturas validadas pela avaliação da disposição dos aminoácidos no Ramachandran *plot* e resolução do cristal $\leq 2.0 \text{ \AA}$.

2.2 Docking molecular

Após a seleção dos alvos foi executar o DM no *software* Maestro, (Maestro, Schrodinger, 2018). Para a realização deste procedimento foi necessário fazer a preparação do ligante no pacote *ligprep*, para avaliação do estado de protonação, ajuste de conformação e minimização de energia. Em seguida foi desenvolvido o preparo da proteína, obtida através do PDB, no pacote *protein preparation wizard* implementado na interface do *software* Maestro para correção de possíveis erros que possam ter ocorrido no processo de cristalização, bem como adição de hidrogênios, remoção de moléculas de água do cristal, minimização de energia e ajuste do pka para aproximação do ensaio experimental.

O gride foi definido no módulo *receptor grid generation*. *Receptor grid generation* é uma grade tridimensional usada para o cálculo da energia de encaixe e interação. Esta grade delimita o local da proteína onde será realizada a busca, normalmente ela fica em cima do sítio ativo da estrutura (PEREIRA; 2015).

Finalizado este processo foi gerado o *grid* de docagem e assim realizado o *docking* dos ligantes nos alvos selecionados e foi feita a análise das interações moleculares e *score* de energia definido pelo *software* como *glide score*.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao final da análise de *target fishing* foram identificados 16 possíveis alvos para *M.tb.* H37Rv. Da lista de alvos para *M.tb.* H37Rv gerada, foram selecionados nove alvos que possuem suas estruturas validadas pela avaliação da disposição dos aminoácidos no Ramachandran *plot*, que determina os resíduos que se estabelecem nas regiões mais energeticamente favoráveis e desfavoráveis e instrui a avaliação da qualidade de modelos experimentais de proteínas ou teóricos (RAMACHANDRAM *et al.*, 1963) e resolução do cristal ≤ 2.0 Å, com isso foram selecionadas nove estruturas no PDB (Tabela 1).

Os quatro *hits* **LabMol73**, **84**, **86** e **93** que se mostraram mais promissores nos ensaios de MABA e LORA no estudo de GOMES (2017), foram usados para realização do DM e elucidação do mecanismo de ação (Tabela 2).

Na análise dos dados observa-se os resultados de *score* de energia, pois quanto menor a energia gasta mais estável estará o complexo de ligação (HALPERIN *et al.*, 2002). A partir dos compostos ancorados nos nove alvos, os resultados mais promissores foram os ancoramentos nos alvos 1N2B e 1L1E.

Tabela 1 - Alvos selecionados para realização do DM e suas resoluções cristalográficas.

PDB ID	Nome	Resolução (Å)
3FNG	<i>Enoyl-[acyl-carrier-protein]reductase [NADH]</i>	1,97
1N2B	<i>Pantothenate synthetase</i>	1,70
1GSI	<i>Thymidylate kinase complexed with thymidine monophosphate (tmp)</i>	1,60
1MRS	<i>Thymidylate kinase complexed with 5-ch2oh deoxyuridine monophosphate</i>	2,00
1EYE	<i>Dihydropteroato synthase 1</i>	1,70
1SNF	<i>Deoxyuridine 5-triphosphate nucleotidohydrolase</i>	1,85
1SJN	<i>Deoxyuridine 5-triphosphate nucleotidohydrolase</i>	1,80
1L1E	<i>Mycolic Acid Cyclopropane Synthase pcaa Complexed with S-adenosyl-L-homocysteine</i>	2,00
1L4U	<i>Shikimate kinase complex with mgadp</i>	1,80

Como a pontuação de glide score são muito semelhantes, tendo em vista uma comparação com os dados de atividade, identificamos que os possíveis mecanismos de ação em modelo teórico desses compostos pode ser a inibição da pantotenato sintetase ou de ácidos micólicos.

Tabela 2 - Pontuação de score de energia resultados do *docking molecular* dos hits contra os alvos ácido micólico ciclopropano sintase (PDB ID: 1L1E) e pantotenato sintetase (PDB ID: 1N2B).

Código	PDB ID	Glide score (kcal/mol)
LabMol73	1L1E	-7,709
LabMol73	1N2B	-7,293
LabMol84	1L1E	-6,998
LabMol84	1N2B	-6,415
LabMol86	1L1E	-7,465
LabMol86	1N2B	-6,421
LabMol93	1L1E	-7,767
LabMol93	1N2B	-6,586

As análises dos resultados obtidos nos experimentos de *docking* do alvo PDB 1N2B perante o ligante **LabMol73** (Figura 2) mostrou a interações de hidrogênio com os

compostos GLY46, LYS160 e interações hidrofóbica com os compostos PRO38, MET40, VAL139, VAL142, VAL143, PHE157, LEU50, ALA49, VAL184, PRO185, VAL187, MET195, TYR82 (Tabela 3).

O ligante **LabMol84** (Figura 3) demonstrou interações de hidrogênio com o composto VAL187 e interação hidrofóbica com os compostos TYR82, MET40, PRO38, VAL139, VAL142, VAL143, PHE157, VAL187, PRO185, LEU50, MET195.

O ligante **LabMol86** (Figura 4) demonstrou interação de hidrogênio com os compostos VAL187, H₂O e interações hidrofóbica com os compostos PHE157, LEU50, MET195, VAL187, VAL143, VAL142, VAL139, ILE168, PRO38, MET40, TYR82 (Tabela 3).

O ligante **LabMol93** (Figura 5) demonstrou interação de hidrogênio com o composto HIE44, GLN72, e interações hidrofóbicas com os compostos MET195, VAL187, PRO185, VAL184, ALA49, LEU50, PHE157, MET40, PRO38, este ligante apresentou uma interação de *Pi-stacking* do anel benzeno com o composto HIE44 (Tabela 3).

Tabela 3 - Resultados de DM, afinidades de ligação previstas (GlideScore) e algumas das principais interações com resíduos de aminoácidos do sítio ativo do composto 1N2B.

Compostos	Glide score (kcal/mol)	Interações		
		Ponte de Hidrogênio	Distância (Å)	π - π stacking ou hidrofobica
LabMol73	-7,293	GLY46,	2,69	TYR82, PRO38, MET40, VAL139, VAL142, VAL143, PHE157, LEU50, ALA49, VAL184, PRO185, VAL187, MET195.
		LYS160	4,48	
LabMol84	-6,415	VAL187	2,01	TYR82, MET40, PRO38, VAL139, VAL142, VAL143, PHE157, VAL187, PRO185, LEU50, MET195.
LabMol86	-6,421	VAL187,	2,14	PHE157, LEU50, MET195, VAL187, VAL143, VAL142, VAL139, ILE168, PRO38, MET40, TYR82.
		H ₂ O	2,37	
LabMol93	-6,586	HIE44,	2,42	MET195, HIE44, VAL187, PRO185, VAL184, ALA49, LEU50, PHE157, MET40, PRO38.
		GLN72	2,20	

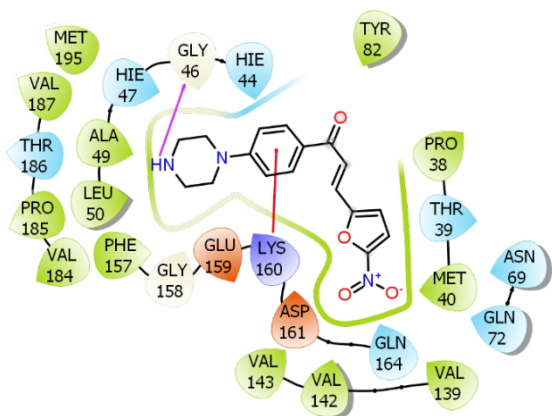


Figura 2 - Visualização 2D do modo de ligação do **LabMol73** no local de ligação do 1N2B.

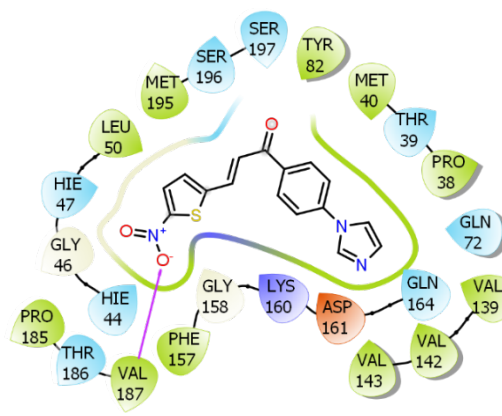


Figura 3 - Visualização 2D do modo de ligação do **LabMol84** no local de ligação do 1N2B.

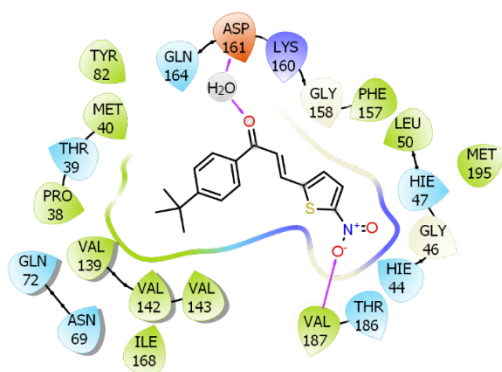


Figura 4 - Visualização 2D do modo de ligação do **LabMol86** no local de ligação do 1N2B.

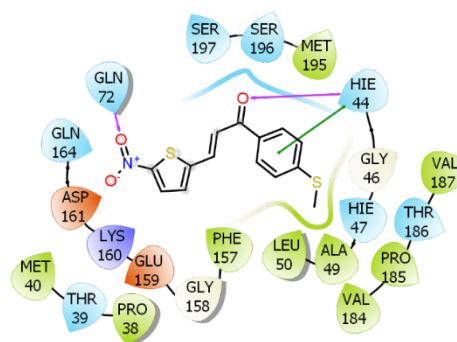


Figura 5 - Visualização 2D do modo de ligação do **LabMol93** no local de ligação do 1N2B.

Ao inibir a estrutura 1N2B em modelo teórico os resultados se mostram promissores, pois inibir a biossíntese de pantotenato (vitamina B5) pode reduzir a virulência do *M.tb.* H37Rv (WANG, EISENBERG, 2003). O pantotenato é um precursor para a biossíntese de coenzima A (CoA) e proteínas portadoras de acila (ACP), CoA e ACP possuem papéis críticos em muitos processos celulares como, no metabolismo energético e no metabolismo de ácidos graxos (JACKOWSKI, 1996).

A CoA e ACP desempenham papel essencial na biossíntese de ácidos graxos, que tem papel fundamental no crescimento persistente e patogenicidade da *M.tb.* H37Rv, tornando o pantotenato sintase um alvo apropriado para o desenvolvimento de novos fármacos contra TB (WANG, EISENBERG, 2003). Ao inibir o pantotenato ele impede a condensação de ATP dependente para a energia da bactéria, matando-a por desnutrição.

No experimento teórico de docking molecular realizado junto a estrutura PDB ID: 1L1E os resultados obtidos foram muito relevantes na proposta de um novo mecanismo

de ação, pois as interações dos ligantes com este alvo indicaram pontuações de glide score mais estáveis.

As análises dos resultados obtidos nos experimentos de *docking* do alvo PDB 1L1E para o ligante **LabMol73** (Figura 6) mostrou a interação do grupo nitro com o resíduo TYR33 e com uma molécula de água, interação do grupo cetona com a LEU95 e uma interação do tipo π -stacking com o anel benzeno (Tabela 4).

O ligante **LabMol84** (Figura 7) revelou interação hidrofóbica com o resíduo SER34 e uma interação do grupo nitro com o resíduo TRP123 (Tabela 4).

O **LabMol86** (Figura 8) mostrou a interação do grupamento cetona com o resíduo LEU95. O ligante **LabMol93** (Figura 9) revelou uma interação π -stacking do anel benzeno com o resíduo HIS141, uma interação π -stacking do anel furano com o resíduo PHE142, uma interação do grupamento cetona com o resíduo LEU95 e uma interação do grupo nitro com o resíduo TRP123 (Tabela 4).

Tabela 4 - Resultados do DM, afinidades de ligação previstas (GlideScore) e algumas das principais interações com resíduos de aminoácidos do sítio ativo do composto 1L1E.

Compostos	Glide score (kcal/mol)	Interações	
		Ponte de Hidrogênio	π - π stacking ou hidrofóbica
LabMol73	-7,709	H ₂ O,	LEU95, TRP75, TYR33, ILE136, ALA138, PHE142, TRP123
		TYR33,	
		LEU95	
LabMol84	-6,998	SER34,	LEU95, TRP123, PHE142, ILE71, ALA138, CYS73, ILE136, TRP75, TYR33
		TRP123	
LabMol86	-7,465	LEU95	TRP123, LEU95, CYS73, TRP75, TYR33, ILE136, ALA138, PHE142
LabMol93	-7,767	LEU95	LEU95, TRP123, PHE142, TYR33, ALA138, ILE136, CYS73

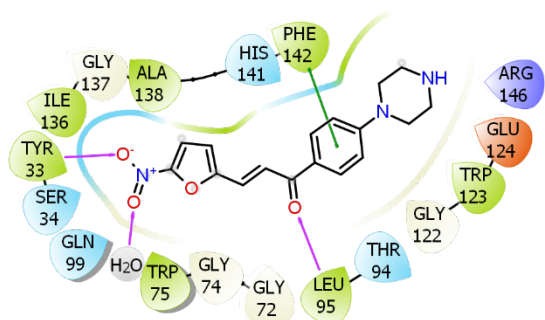


Figura 6 - Visualização 2D do modo de ligação do **LabMol73** no local de ligação do 1L1E.

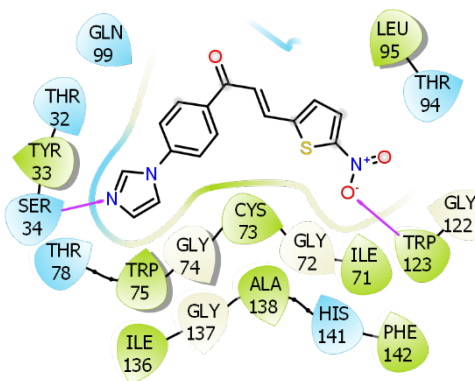


Figura 7 - Visualização 2D do modo de ligação do **LabMol84** no local de ligação do 1L1E.

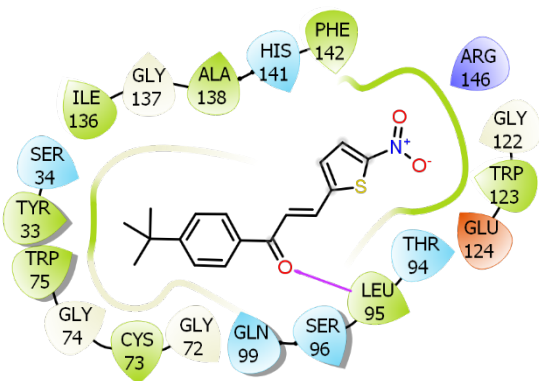


Figura 8 - Visualização 2D do modo de ligação do **LabMol86** no local de ligação do 1L1E.

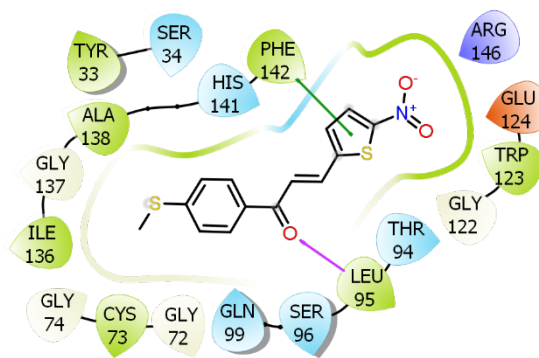


Figura 9 - Visualização 2D do modo de ligação do **LabMol93** no local de ligação do 1L1E.

O alvo 1L1E é responsável pela formação dos principais compostos da parede celular do *M.tb*. Conforme Huang (2002), diversos estudos realizados demonstraram que os grupamentos funcionais na cadeia acíclica dos ácidos micólicos (ácidos graxos de alto peso molecular) são responsáveis pela patogênese e resistência da micobactéria, ou seja, as alterações do anel ciclopropano têm profundos efeitos sobre a resistência ao estresse oxidativo e a fluidez e permeabilidade da parede celular.

Encontram-se ao menos três ciclopropanos sintase de ácido micólico (PcaA, CmaA1 e CmaA2) que são responsáveis pelas modificações específicas dos ácidos micólicos (HUANG, *et al.*, 2002).

As *M.tb* possuem uma parede celular incomum onde os ácidos micólicos desempenham uma parte crítica em sua estrutura e função. Fatores importantes que são

conferidos por essas estruturas são a resistência a danos químicos, baixa permeabilidade a antibióticos, resistência á desidratação e competência de prosperar em ambiente hostil do fagolisossoma de macrófagos (TAKAYAMA; WANG; BESRA, 2005).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Diante das interações moleculares encontradas e analisadas no DM, esses alvos demonstraram ser promissores para a proposta de elucidação do mecanismo de ação das nitro heteroaril chalconas analisadas. Já que os ensaios teóricos mostraram afinidade por dois alvos farmacológico potencialmente relevantes sendo eles a ácido micólico ciclopropano sintase e a pantotenato sintetase.

Porém para a comprovação desta hipótese é necessário de realização de ensaios *in vitro*, principalmente por ensaios enzimáticos para a validação experimental e comprovação da hipótese, que poderão posteriormente direcionar para ensaios *in vivo*.

Mediante aos ensaios prévios que demonstraram atividade desses compostos contra *M.tb.* H37Rv resistentes a RMP e INH, esses alvos não serem os mesmos alvos dos fármacos padrão demonstram um caráter promissor, não somente para esses compostos como também para esses alvos como possíveis estratégias de SBDD para novas chalconas.

REFERÊNCIAS:

ANDRICOPULO, A. D.; SALUM, L. 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, jan. 2009

BARREIRO, Eliezer J.; FRAGA, Carlos Alberto Manssour. **Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

CAMINERO, José Antonio; FARGA, Victorino. **Tuberculosis**. 3ª ed. Santiago de Chile: Mediterraneo; p. 681 - 682, 2011.

GARCÍA, A. et al. Recent advances in antitubercular natural products. **European journal of medicinal chemistry**, v. 49, p. 1 - 23, mar. 2012.

GOMES, Marcelo N. et al. QSAR-driven design, synthesis and discovery of potent chalcone derivatives with antitubercular activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, n. 137, p. 126 - 138. 2017.

GOMES, Marcelo N. **Planejamento, síntese guiada por QSAR, avaliação biológica e modelagem molecular de chalconas com atividade antituberculose**.

Tese (Título de Doutor em Inovação Farmacêutica). Universidade Federal de Goiás, programa de pós-graduação em inovação farmacêutica, Goiás, 2017.

HALPERIN, I. et al. Principles of docking: An overview of search algorithms and a guide to scoring functions. **PROTEINS: Structure and Function and Bioinformatics**, v. 47, p. 409 - 443, jun. 2002.

HUANG C. et al. Crystal structures of mycolic acid cyclopropane synthases from *Mycobacterium tuberculosis*. **Journal of Biological Chemistry**, vol. 277, n. 13, p. 11559 - 11569. Mar. 2002.

JACKOWSKI, S. 1996. *Biosynthesis of pantothenic acid and coenzyme A*. *Escherichia coli and Salmonella typhimurium: Cellular and molecular biology*, 2nd ed., vol. 1, pp. 687-694. **Sociedade Americana de Microbiologia**, Washington, DC.

MAHAJAN, R. Bedaquiline: First FDA-approved tuberculosis drug in 40 years. **International Journal of Applied and Basic Medical Research**, v. 3, n. 1, p. 1 - 2. Jan-Jun, 2013.

NOWAKOWSKA, Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. **European journal of medicinal chemistry**, v. 42, n. 2, p. 125 - 37, fev. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4699027/>>. Acesso em: 28 jan. 2018.

PEREIRA, Washington de Almeida. **Docking de fragmentos aplicados no desenvolvimento de inibidores tirosina quinase em leucemia mieloide crônica**. Dissertação de mestrado. Universidade Federal de Alfenas. Alfenas - MG, 2015. Disponível em: <<https://bdtd.unifal-mg.edu.br:8443/bitstream/tede/714/5/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20de%20Washington%20de%20Almeida%20Pereira.pdf>>. Acesso em 12 mar. 2018.

RAMACHANDRAN, G.N.; RAMAKRISHNAN, C.; SASISEKHARAN, V. Stereochemistry of polypeptide chain configurations. **Journal of molecular Bio**, vol. 7, p 95 - 99, 1963.

ROGNAN, D. Chemogenomic approaches to rational drug design. **British Journal of Pharmacology**, v. 152, n. 1, p. 38-52, 2007.

SAHU, N. K. et al. Exploring pharmacological significance of chalcone scaffold: a review. **Current medicinal chemistry**, v. 19, n. 2, p. 209-25, jan. 2012.

SANT'ANNA C. Diagnóstico da Tuberculose na infância e na Adolescência. **Pulmão**, vol. 21, n. 1, p. 60 - 64, Rio de Janeiro, 2012.

Suíte Schrödinger. Schrödinger, LLC; Nova York, NY: 2018.

TANG, Y. et al. New technologies in computer-aided drug design: Toward target identification and new chemical entity discovery. **Drug Discovery Today: Technologies**, v. 3, n. 3, p. 307-313, 2006.

TAKAYAMA, K.; WANG, C.; BESRA, G. S. Pathway to Synthesis and Processing of Mycolic Acids in Mycobacterium tuberculosis **GENETIC ANALYSIS OF SYNTHESIS AND PROCESSING OF MYCOLIC ACID**. Society, v. 18, n. 1, p. 81–101, 2005.

WALE, Nikil; KARYPIS, George. Target Fishing for Chemical Compounds using Target-Ligand Activity data and Ranking based Methods. **J Chem Inf Model**, vol.49, n. 10, p.2190-2201. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2795355/>>. Acesso em: 26 out. 2017.

WANG, Xia. et al. PharmMapper 2017 update: a web server for potential drug target identification with a comprehensive target pharmacophore database. **Nucleic Acids Research**, vol. 45, p. 356-360, 2017.

WANG S; EISENBERG D. Crystal structures of a pantothenate synthetase from M. tuberculosis and its complexes with substrates and a reaction intermediate. **Protein Science**, vol. 12, n. 5, p. 1097 - 1108, May. 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global tuberculosis report 2022**. Disponível em: <<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>> Acesso em: 07/05/2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Tuberculosis**. 2018. Disponível em:

<<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>>. Acesso em: 03 jun. 2018.

XAVIER, S; LAKSHMANAN, M. Delamanid: A new armor in combating drug-resistant tuberculosis. **J Pharmacol Pharmacother**, vol. 5, n. 3, p. 222 - 224, Jul - Set, 2014.

YOUNG, D. C. **Computational Drug Design: A guide or computational and medicinal chemists**. 1º ed. New Jersey: Wiley, 2009. 344 p.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Autor 1 – Rascunho original, redação do artigo

Autor 2 – Rascunho original, redação do artigo

Autor 3 – Redação, edição e revisão

Autor 4 – Rascunho original, redação, edição e revisão

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não há conflito de interesse com o presente artigo

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.