

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

DIEGO MAGNO MARTINS

**O DESENVOLVIMENTO DO ENTENDIMENTO CONCEITUAL SOBRE A
INTERAÇÃO FÁRMACO-ENZIMA EM UMA SEQUÊNCIA DE ENSINO
FUNDAMENTADA NA MODELAGEM E NO USO DE RECURSOS
COMPUTACIONAIS**

OURO PRETO
2018

DIEGO MAGNO MARTINS

O DESENVOLVIMENTO DO ENTENDIMENTO CONCEITUAL SOBRE A
INTERAÇÃO FÁRMACO-ENZIMA EM UMA SEQUÊNCIA DE ENSINO
FUNDAMENTADA NA MODELAGEM E NO USO DE RECURSOS
COMPUTACIONAIS

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado como requisito parcial para obtenção de grau de Licenciado em Química, do Curso de Química Licenciatura da Universidade Federal de Ouro Preto.

Orientador (a): Prof.^a Dra. Melissa Soares Caetano
Co-orientador (a): Prof.^a Dra. Nilmara Braga Mozzer

OURO PRETO
2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por estar sempre ao meu lado e me dar forças para caminhar.

Agradeço a toda a minha família, em especial, aos meus tios José Carlos e Marcia, e meus pais Leda e Edésio, por todo apoio que me deram ao longo dessa jornada.

Agradeço ao meu irmão, Hércules, pelas conversas e pelo companheirismo.

Aos meus amigos, em especial Josimara, Lohayne, Luciana, Bárbara e Tamiris, agradeço imensamente pelos aprendizados e por todos os momentos partilhados.

Às minhas orientadoras Melissa e Nilmara, só tenho a agradecer pelo esforço, dedicação e pela aprendizagem que me proporcionaram ao longo destes últimos anos.

Agradeço também aos professores da Universidade Federal de Ouro Preto, em especial a professora Rute Cunha Figueiredo, que me presentearam com todo conhecimento que me forneceram.

À Profa. Thais Mara Anastácio Oliveira pelas discussões, ideias e contribuições que me auxiliaram na escrita deste trabalho.

À Profa. Paula Cristina Cardoso Mendonça por aceitar participar da banca avaliadora.

Deixo meus sinceros agradecimentos aos estudantes da disciplina Práticas de Ensino de Química I que se dispuseram a participar dessa pesquisa.

Agradeço também aos amigos e colegas de turma pelas conversas, pela força e pelos momentos que vivemos juntos.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para que este trabalho pudesse ser realizado, obrigado por tudo!

RESUMO

Ao longo das últimas décadas, várias pesquisas em educação têm apontado para a necessidade de que o ensino de Ciências ocorra de forma mais autêntica. O ensino fundamentado em modelagem apresenta-se como uma possibilidade para se alcançar tal objetivo. Os modelos expressos por meio dos recursos computacionais têm ganhado destaque dentro da pesquisa científica e no ensino de Ciências. Diante disso, procuramos investigar (i) como ocorreu o desenvolvimento no entendimento conceitual de estudantes de um curso de Licenciatura em Química sobre os fatores que influenciam o enovelamento de uma proteína e o processo de inibição de uma enzima por um fármaco; e (ii) o papel desempenhado pelos modelos expressos via computador nesse entendimento ao longo de uma sequência de ensino fundamentada na modelagem. As aulas foram desenvolvidas com uma turma de seis estudantes em uma disciplina do quinto período do curso de química em uma universidade federal. Elas foram filmadas e os materiais escritos produzidos pelos estudantes, recolhidos. Com base nos registros, foi realizada uma descrição das aulas, na qual constam transcrições de trechos das falas e das respostas dos estudantes e imagens dos modelos produzidos, que apoiam a análise do desenvolvimento das noções científicas em um estudo de caso de um grupo de três estudantes. Durante as atividades, as estudantes passaram a considerar fatores que até então eram ignorados em seus modelos como as interações intra e intermoleculares, importantes para a estabilização da conformação nativa. Os recursos computacionais foram fundamentais para que elas compreendessem importantes aspectos da interação fármaco enzima, tal como a mudança conformacional do fármaco e da enzima e a flexibilidade dessas moléculas, e para que melhorassem as suas capacidades de visualização. Os questionamentos feitos as estudantes, as evidências fornecidas nos testes dos modelos bem como a oportunidade de vivenciar as diferentes etapas do processo de modelagem também contribuíram para que houvesse evolução no entendimento conceitual das estudantes. Uma possível implicação deste trabalho tanto para o ensino quanto para a pesquisa seria investigar as possíveis consequências da vivência de práticas formativas associadas à modelagem no entendimento dos futuros professores sobre modelagem, na sua ação docente futura e na aprendizagem dos seus estudantes.

Palavras-chave: Modelos; Modelagem; Recursos computacionais; Enzimas; Ensino de Química.

ABSTRACT

Over the last few decades, several researches on education have pointed to the need for science teaching to occur more authentically. The teaching based on modelling presents itself as a possibility to achieve this objective. The models expressed through computational resources have gained prominence in scientific research and in science teaching. In view of this, we sought to investigate (i) how the development occurred in the conceptual understanding of pre-service chemistry teachers on the factors that influence the folding of a protein and the process of inhibiting an enzyme by a drug; and (ii) the role played by computer models expressed in this understanding throughout a teaching sequence based on modelling. The classes were developed with six students in a discipline in the fifth period of a federal university chemistry course. They were video recorded and the written materials produced by the students, collected. Based on the records, a description of the classes was carried out, which includes transcriptions of excerpts from the speeches and the students' responses and images of the models produced, which support the analysis of the development of the scientific notions in a case study of a group of three students. During the activities, the students began to consider factors that until then were ignored in their models as the intra and intermolecular interactions, important for the stabilization of the native conformation. Computational features were fundamental in understanding of important aspects of the drug enzyme interaction, such as the conformational change of the drug and the enzyme and the flexibility of these molecules, and to improve their visualization capacity. The students' questions, the evidence provided in the tests of the models as well as the opportunity to experience the different stages of the modelling process helped for evolution in the conceptual understanding of the students. One possible implication of this work for both teaching and research would be to investigate the possible consequences of the experience of formative practices associated to modelling in the understanding of future teachers about modelling, their future teaching action and the learning of their students.

Keywords: Models; Modelling; Computational features; Enzymes; Chemistry teaching.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
1.1 MOTIVAÇÕES PESSOAIS E TRAJETÓRIA ACADÊMICA	7
1.2 RELEVÂNCIA DA PESQUISA	8
2. REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1 MODELOS E MODELAGEM	12
2.2 MODELAGEM MOLECULAR E SIMULAÇÕES COMPUTACIONAIS NA PESQUISA E NO ENSINO DE CIÊNCIAS	20
2.3 PROTEÍNAS, INTERAÇÃO FÁRMACO-ENZIMA E FORÇAS INTERMOLECULARES	24
3. METODOLOGIA	29
3.1 O PESQUISADOR, OS PESQUISADOS E O CONTEXTO DE ENSINO	29
3.2 DESCRIÇÃO GERAL DAS ATIVIDADES.....	31
3.3 SELEÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA E METODOLOGIA DE COLETA DE DADOS.....	34
3.4 METODOLOGIA DE ANÁLISE DOS DADOS	35
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	38
5. CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES PARA O ENSINO E A PESQUISA	79
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84
7. ANEXOS	90
7.1 ANEXO 1: PROGRAMA DA DISCIPLINA PRÁTICA DE ENSINO DE QUÍMICA I	90
7.2 ANEXO 2: MATERIAL UTILIZADO PELO PESQUISADOR NA CONDUÇÃO DAS ATIVIDADES PROPOSTAS.....	94
7.3 ANEXO 3: MATERIAL DOS ESTUDANTES	108
7.4 ANEXO 4: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	129

1. INTRODUÇÃO

1.1 Motivações Pessoais e Trajetória Acadêmica

Desde muito cedo desenvolvi um grande fascínio pelas Ciências da Natureza, em especial, pela Química. Ainda na infância quando me perguntavam qual seria minha profissão, respondia que eu queria ser o cientista que trabalha com os frascos contendo líquidos coloridos. E, mesmo quando não o fazia, ou dizia que iria atuar em outra área, bem lá no fundo eu sabia que era isso que eu queria fazer.

Eu também sempre gostei de explicar os conteúdos estudados na escola para os meus colegas, principalmente durante o ensino médio. Por mais que essa prática me deixasse feliz, eu não me via seguindo para a área da docência. E na primeira vez que a possibilidade de cursar Licenciatura em Química me foi apresentada, quando eu ainda cursava o terceiro ano do ensino médio, eu tive um sentimento de rejeição.

Entrei no ensino superior em 2014 para cursar Licenciatura em Física. Permaneci poucos meses neste curso, mas o suficiente para começar a me imaginar professor. Naquela época, eu estava extremamente confuso, porém tive vários incentivos para ingressar no curso de Química Licenciatura da Universidade Federal de Ouro Preto. Então, usei minha nota do Exame Nacional do Ensino Médio (ENEM) no Sistema de Seleção Unificada (SISU) e ainda em 2014 entrei em tal curso.

A cada dia no curso, fui aos poucos me descobrindo professor, pois não houvera um dia em minha vida de graduando em que eu acordasse decidido que seguiria tal carreira. Esta ideia foi sendo construída em minha mente, à medida em que meu amor pela química foi crescendo e que eu percebia que, além de aprender sobre essa ciência, eu gostava de ensiná-la. Desta forma, eu via a possibilidade de conjugar um sonho de infância com uma coisa que gostava de fazer na adolescência.

Durante a graduação tive a oportunidade de permanecer por quase dois anos no Programa Institucional de Bolsas de Iniciação à Docência (PIBID), em uma escola estadual da cidade de Mariana. Ter a oportunidade de ir para escola como parte deste programa foi fundamental para que eu aprendesse que, para lecionar, são necessários vários conhecimentos, muito além de simplesmente ter um bom domínio do conteúdo.

Na disciplina de Prática de Ensino de Química I, ministrada pela professora Nilmara Braga Mozzer (co-orientadora desse Trabalho de Conclusão de Curso) comecei a aprender de forma mais intensa sobre esses conhecimentos necessários à docência. Foi nesta disciplina

que eu tive meu primeiro contato com a Modelagem no Ensino de Ciências, sendo esta uma das abordagens de se ensinar química que mais despertou meu interesse. Isso porque nesta metodologia o foco está nas interações dialógicas estabelecidas entre os estudantes e entre estes e o professor durante o processo de desenvolvimento de conhecimentos científicos e sobre a ciência e suas práticas.

Também tive a oportunidade de trabalhar como bolsista em um projeto de Iniciação Científica, coordenado pela professora Melissa Soares Caetano (orientadora desse Trabalho de Conclusão de Curso), no qual pude vivenciar na prática meus aprendizados sobre síntese orgânica, química de produtos naturais e modelagem molecular, devido ao caráter interdisciplinar do projeto.

Desde que cursei a disciplina de Química Geral II um tema que me intriga é forças intermoleculares. A partir dessa disciplina comecei a aprender como o comportamento das substâncias em diferentes processos depende das propriedades elétricas das partículas que compõe a matéria e aprofundei meus conhecimentos sobre o tema nas demais disciplinas do curso.

Por isso, resolvi atrelar o trabalho sobre modelagem molecular que eu desenvolvia na Iniciação Científica com o meu interesse pela temática interações intermoleculares em uma proposta de ensino fundamentada em modelagem.

Conversando com as professoras Melissa Soares Caetano e Nilmara Braga Mozzer elaboramos uma sequência de ensino fundamentada na modelagem, centrada na modelagem molecular. Procuramos investigar como essa abordagem poderia favorecer o entendimento dos estudantes principalmente sobre os fatores que influenciam o enovelamento de uma proteína e sobre a inibição de uma enzima por um fármaco. Para isso, buscamos trabalhar de forma contextualizada e interdisciplinar, pois acreditamos que isso contribui de forma significativa para a aprendizagem e para o engajamento dos estudantes.

1.2 Relevância da Pesquisa

A criação de modelos está na base do processo científico. Os modelos desempenham diferentes papéis, como: favorecer a comunicação de ideias; facilitar a visualização de entidades abstratas; e simplificar entidades complexas, de forma que seja mais fácil pensar sobre as mesmas (JUSTI, 2010).

Apesar dessa relevância dos modelos, nem sempre o seu papel na ciência é trabalhado no ensino. Figuras representando átomos, equações matemáticas que descrevem o

comportamento de fenômenos físicos e partes do corpo humano feitas de plástico são alguns dos exemplos dos modelos usados em aulas de ciências (GROSSLIGTH; UNGER; JAY, 1991).

Os modelos aparecem em diferentes tópicos ao longo do currículo, mas muitas vezes, como fatos e não como construções/proposições dos cientistas (TREAGUST; CHITTLEBOROUGH; MAMIALA, 2002). Por isso, professores (e futuros professores) precisam ser encorajados a desenvolver conhecimentos sobre modelos e sobre modelagem para que estejam mais aptos a conduzir atividades de ensino utilizando adequadamente essas ferramentas (JUSTI; VAN DRIEL, 2005).

A modelagem, entendida como um processo cíclico de criação, expressão, testes e avaliação de um modelo, é fundamental no desenvolvimento do conhecimento científico (GILBERT; JUSTI, 2016). Por esse motivo, um ensino de ciências mais autêntico - isto é, aquele capaz de tornar os processos sucessivamente mais aproximados daqueles da ciência - deveria ser conduzido a partir de uma perspectiva de modelagem (JUSTI, 2009).

Neste, preconiza-se que os estudantes tenham a oportunidade de vivenciar circunstâncias interessantes associadas à produção do conhecimento científico, como propor explicações e previsões para fenômenos, avaliar modelos, propor reformulações para os mesmos e pensar sobre os propósitos da ciência (JUSTI, 2006).

Algumas pesquisas têm evidenciado que aulas conduzidas a partir da abordagem da modelagem favorecem o aprendizado dos estudantes sobre diferentes temas, como: ligação iônica (MENDONÇA, 2008), equilíbrio químico (MAIA; JUSTI, 2009), transformações químicas (SOUSA; JUSTI, 2010) e interações intermoleculares (MOZZER *et al.*, 2007).

Como mencionado, uma das etapas do processo de modelagem diz respeito à criação de modelos pelos estudantes. Em um primeiro momento, estes configuram-se como produções mentais. No entanto, o modelo mental de um estudante não pode ser acessado diretamente pelo professor nem pelos seus colegas (JUSTI, 2006). O acesso aos modelos mentais ocorre indiretamente, por meio dos modelos expressos em um dos diferentes modos de expressão, como: o concreto, o verbal, o matemático, o visual, o gestual ou uma combinação destes (JUSTI, 2010).

Dentre os modos de expressão de um modelo chamaremos atenção aqui, dado o nosso interesse de pesquisa, para o visual, o qual consiste de gráficos, diagramas e simulações (JUSTI, 2010). Mais especificamente, focamos nas simulações computacionais.

Esse interesse justifica-se pelos avanços recentes da tecnologia que têm trazido a simulação computacional para vida cotidiana. Muitos estudantes experimentam jogos nos quais constroem cidades, lutam contra criaturas místicas, conduzem carros em pistas de corrida, entre outras experiências possibilitadas pelas novas tecnologias. Esse tipo de experiência, incluindo uma exposição extensiva aos estímulos visuais, impactarão no entendimento dos estudantes sobre o que são e o papel dos modelos no aprendizado de Ciências (TREAGUST; CHITTLEBOROUGH; MAMIALA, 2002).

Na pesquisa em *modelagem molecular*, as simulações computacionais também têm ganhado importante destaque, pois permitem a construção de modelos cada vez mais complexos, que por sua vez permitem aos cientistas trabalhar com sistemas com maior número de variáveis (LEACH, 2001).

O desenvolvimento de novos *hardwares* e *softwares* têm proporcionado avanços significativos dentro da pesquisa em *modelagem molecular*, no planejamento e descoberta de novos fármacos. Destaca-se o desenvolvimento de novos compostos capazes de inibir atividades enzimáticas, por exemplo, novos inibidores da HIV-1 protease, enzima fundamental no ciclo de reprodução do vírus causador da AIDS. Isto se torna viável porque existem *softwares* a partir dos quais se pode estudar as interações fármaco-enzima a partir da estrutura tridimensional dessas moléculas, de forma a tentar potencializar nos novos compostos a atividade desejada (RODRIGUES, 2001).

Estas ferramentas não têm ganhado destaque apenas na pesquisa. Nos últimos anos, a criação de ambientes educacionais baseados no uso computadores vem sendo acompanhada de grande expectativa no potencial destes de favorecer o aprendizado de Ciências. Isso se deve ao papel ativo que pode ser atribuído ao estudante, às instruções contextualizadas e ao uso da visualização para facilitar a compreensão de conceitos difíceis (PLASS *et al.*, 2012).

O ensino sobre enzimas e catálise enzimática, em geral, envolve a utilização de modelos. Este tem abarcado níveis crescentes de complexidade, requerendo noções sobre partículas submicroscópicas e interações entre as mesmas. Para que os estudantes compreendam tal tema, é necessário que cuidados sejam tomados por parte do professor ao usar modelos curriculares em suas aulas, tendo em vista que estes são sempre parciais e requererem devidas explicações no nível teórico-conceitual (SANGIOGO; ZANON, 2012).

Assim, considerando a importância dos modelos e da modelagem no processo de elaboração de conhecimentos científicos, a compreensão por futuros professores de como esses recursos podem auxiliar os estudantes no entendimento de conceitos no ensino de

Ciências mostra-se de grande relevância. Neste sentido, no presente trabalho buscamos *investigar o desenvolvimento no entendimento conceitual de estudantes de um curso de licenciatura em química sobre os fatores que influenciam o enovelamento de uma proteína e o processo de inibição de uma enzima por um fármaco, ao longo de uma sequência de ensino fundamentada na modelagem.*

Procuramos também compreender *o papel desempenhado pelos modelos expressos através de recursos computacionais nesse entendimento*, visto que muito tem se investido no desenvolvimento de novos *softwares* para o ensino de ciências, porém pouco se tem investigado sobre o papel desempenhado por estes (HONEY; HILTON, 2011 apud PLASS *et al.*, 2012).

Finalmente, considerando-se a necessidade de se atrelar teoria e prática ~~o papel da~~ na formação inicial de professores, optamos por desenvolver as aulas com professores em formação inicial. Acreditamos que esse tipo de atividade pode contribuir para a promoção de conhecimentos dos futuros professores sobre modelos e modelagem, embora este não seja o foco de nossa investigação (OLIVEIRA; MOZZER; ANDRADE, 2017; OLIVEIRA, 2018).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Modelos e Modelagem

Neste trabalho, adotaremos a definição de modelos proposta por Gilbert e Justi (2016), com base nos trabalhos de Knuuttila (2005, apud Gilbert; Justi, 2016), a qual é mais ampla que a definição de modelos como representação parcial de um objeto, evento, ideia ou processo (GILBERT; BOULTER, 1998). Para os autores, os modelos podem ser compreendidos como *artefatos humanos que apoiam o pensamento, os quais são materializados de alguma maneira que favoreça a sua manipulação em diferentes práticas epistêmicas*. Nesta perspectiva, eles são relacionados a várias práticas científicas como: simplificação, explicação, abstração, argumentação, previsão, a própria representação, entre outras.

Quando usados com esta última função, os modelos podem representar diferentes entidades como: *objetos* (por exemplo, um conversor catalítico); um *sistema*, uma série de entidades em uma relação fixa entre si (por exemplo, átomos de carbono em um cristal de diamante); um *evento*, um segmento de comportamento limitado no tempo de um sistema (por exemplo, a migração de um íon através de uma membrana semipermeável); pode ser de um *processo*, em que um ou mais elementos de um sistema são permanentemente alterados (por exemplo, uma reação química); entre outras (GILBERT, 2004).

A construção e o emprego de modelos são processos fundamentais tanto na pesquisa científica (TOMASI, 1988), quanto no processo natural de elaboração de conhecimento pelo ser humano (JOHNSON-LAIRD, 1983). Assim, cientistas ou leigos, mesmo que com graus de organização e complexidade diferentes, fazem uso de modelos (FERREIRA; JUSTI, 2008).

Os modelos são invenções humanas e, por consequência, retratam uma compreensão incompleta de como a entidade modelada é e/ou funciona (MORRISON; MORGAN, 1999). Além disso, cientistas usam os modelos de vários modos pragmáticos, como ferramentas que ajudam a compreender o mundo. Estes especialistas concentram sua atenção em características específicas de um modelo, visando explicar algo que não é familiar em termos de algo que lhes é conhecido (COLL; FRANCE; TAYLOR, 2005).

Imagens do sistema solar, do ciclo de vida das plantas, das células, das moléculas, representações de órgãos humanos ou do planeta Terra, gráficos, equações, são outros exemplos de modelos encontrados corriqueiramente em aulas de Ciências. Assim, como seria

possível, por exemplo, explicar os átomos, os genes, as reações químicas ou o movimento dos continentes sem utilizar um ou mais modelos? Dado o seu papel na elaboração dos conhecimentos científicos, torna-se impossível ensinar e aprender as Ciências sem utilizá-los (HARRISON; TREAGUST, 2000).

Gilbert (2004) distingue diferentes tipos de modelos que assumem papéis variados no ensino de Ciências, como: *modelos mentais*, os quais são representações internas, pessoais do sistema alvo sendo modelado e, portanto, inacessíveis a outrem; *modelos expressos*, que são representações externas do alvo, gerados dos modelos mentais e expressos através da ação, da fala, da escrita, da simulação, de representações materiais, entre outras formas; *modelos consensuais*, que derivam de modelos expressos desenvolvidos, testados e acordados por cientistas (neste caso, chamados *modelos científicos*) ou por grupos de estudantes; *modelos curriculares* que são simplificações dos modelos científicos; *modelos de ensino*, que são desenvolvidos e utilizados pelos professores e desenvolvedores de materiais didáticos para promover a compreensão de um determinado aspecto de um modelo curricular.

Exemplos de modelos de ensino podem ser: modelos bidimensionais, tais como diagramas encontrados em livros didáticos; modelos tridimensionais, como modelos de bolas e vareta para representar moléculas; e as analogias ou metáforas, encontradas em livros ou apresentadas por professores (COLL; FRANCE; TAYLOR, 2005).

As analogias podem ser *modelos de ensino* quando são utilizadas para facilitar a compreensão dos estudantes de algum aspecto de um modelo curricular, como a comparação com o jogo de bolas de bilhar para compreensão dos choques no modelo cinético-molecular. *Analogias* podem ser definidas como comparações que estabelecem relações de similaridade entre um domínio familiar, denominado *base* (ou análogo) e outro não familiar ou pouco familiar, denominado *alvo*. O processo de explicitação das correspondências dessas relações de similaridade é chamado *mapeamento* (GENTNER, 1983 apud MOZZER; JUSTI, 2013).

As analogias não devem ser confundidas com outros tipos de comparações muito comuns, como as de *similaridade literal* ou de *mera aparência*. Em uma *similaridade literal* além das relações de similaridade estabelecidas, a comparação envolve também a correspondência de atributos de objeto (propriedades físicas: cor, tamanho, forma etc.) entre os domínios comparados. Já nas comparações de *mera aparência*, as correspondências são estabelecidas apenas entre atributos de objetos.

Exemplos desses tipos de comparação mencionados encontram-se nos quadros 1, 2 e 3.

Quadro 1 - Mapeamento da *analogia* entre o modelo atômico de Bohr e o sistema solar. As relações de similaridade são representadas por seta dupla preta.

Alvo (Modelo atômico de Bohr)	Mapeamento	Análogo (Sistema solar)
Os elétrons giram em torno do núcleo.		Os planetas giram em torno do Sol.
O núcleo atrai os elétrons e é atraído por ele.		O Sol atrai os planetas e é atraído por eles.
O fato de o núcleo atrair os elétrons faz com que os elétrons girem em torno do núcleo.		O fato de o Sol atrair os planetas faz com que os planetas girem em torno do Sol.

Fonte: MOZZER; JUSTI, 2015.

Quadro 2 - Mapeamento da similaridade literal estabelecida entre a dissolução do açúcar e a dissolução do sal em água. As relações de similaridade são representadas por seta dupla preenchida e as setas duplas hachuradas representam correspondências de atributos.

Alvo (Dissolução do açúcar)	Mapeamento	Análogo (Dissolução do sal)
O açúcar “desaparece” na água.		O sal “desaparece” na água.
Forma-se uma solução líquida.		Forma-se uma solução líquida.
A interação açúcar-água é mais intensa do que as interações açúcar-açúcar e água-água.		A interação sal-água é mais intensa do que as interações sal-sal e água-água.

Fonte: MOZZER; JUSTI, 2015.

Quadro 3 - Mapeamento da comparação de *mera aparência* estabelecida entre a dissolução do açúcar e a dissolução do sal em água. As setas hachuradas representam correspondências de atributos.

Alvo (Dissolução do açúcar)	Mapeamento	Análogo (Dissolução do sal)
O açúcar “desaparece” na água.		O sal “desaparece” na água.
Forma-se uma solução líquida.		Forma-se uma solução líquida.

Fonte: MOZZER; JUSTI, 2015.

Além de poderem ser utilizadas como *modelos de ensino* e como *modo de expressão* de modelos (GILBERT, 2004), as analogias podem ser ferramentas que auxiliam na inserção do estudante em atividades que objetivam a produção do conhecimento curricular de maneira

análoga aos processos ocorridos na ciência, ou seja, quando utilizadas para propor e testar hipóteses (OLIVA; ARAGÓN, 2009).

No entanto, apesar de utilizados corriqueiramente em aulas de Ciências, estudos como os de Chittleborough e Treagust (2009) e de Duit (1991) demonstram que muitos estudantes apresentam concepções alternativas sobre a natureza dos modelos e das analogias, como: veem os modelos como uma cópia da realidade; acreditam que só há um modelo possível para uma determinada entidade; pensam que o valor de um modelo é determinado pela opinião dos cientistas, e não pelas evidências que o apoiam; ao estabelecerem a analogia não compreendem que existem similaridades que não devem ser mapeadas (limitações da analogia), ou seja, acreditam que há um exato encaixe entre o domínio análogo e o domínio alvo. Alguns exemplos dessa incompreensão foram apontados por Justi (2010), como o fato de muitos estudantes pensarem que os desenhos de modelos atômicos dos livros são ampliações ou que o modelo atômico mais recente é perfeito.

Também como resultado desse tipo de incompreensão, estudantes de graduação, mesmo depois de anos de instrução, nem sempre têm uma imagem mental adequada das estruturas moleculares e desenvolvem concepções alternativas sobre as substâncias em um nível molecular (COLL; TREAGUST, 2003; NICOLL, 2003; TEICHERT; STACY, 2002 apud KHAN; 2007). Como consequência, tem-se o fato de muitos professores apresentarem conhecimentos incoerentes sobre a natureza dos modelos (VAN DRIEL; VERLOOP, 1999).

Algumas das principais razões de tais problemas associados ao aprendizado sobre modelos pode ser a falta de oportunidade de usá-los de forma efetiva e aplicável e a pouca ênfase no ensino na discussão da abrangência e das limitações de modelos específicos (TREAGUST; CHITTLEBOROUGH; MAMIALA, 2002). O uso passivo dos modelos pode fazer com que os estudantes compreendam apenas o seu papel descritivo, ao passo que o seu uso ativo pode contribuir para que eles passem a compreendê-los como ferramentas preditivas e interpretativas (CHITTLEBOROUGH; TREAGUST, 2009).

Muitos grupos de pesquisa na área de Educação em Ciências (por exemplo, o grupo Reagir-UFMG e o grupo Práticas Científicas e Educação em Ciências-UFOP) defendem que a construção do conhecimento pelos estudantes em aulas de Ciências deveria se relacionar de alguma forma com o modo pelo qual o conhecimento é produzido pela comunidade científica (COLL; FRANCE; TAYLOR, 2005).

Para desenvolver com sucesso uma compreensão conceitual na ciência, os estudantes precisam ser capazes de refletir e discutir seus entendimentos sobre os conceitos científicos na

medida em que os estão desenvolvendo. Neste sentido, iniciativas que envolvem o processo de *modelagem* podem ser eficazes, quando nestas os estudantes são incentivados a construir e criticar seus próprios modelos (COLL; FRANCE; TAYLOR, 2005). Isso porque, os cientistas fazem uso ativo dessas ferramentas, elaborando modelos na pesquisa científica com as diferentes finalidades mencionadas (simplificação, explicação, abstração etc.), em um processo de produção de conhecimentos chamado de modelagem (JUSTI, 2010; GILBERT; JUSTI, 2016).

Neste sentido, o processo de aprendizagem que permeia a modelagem pode ser visto como resultado da evolução do entendimento conceitual em direção a um conceito alvo, que envolve a elaboração, crítica e revisão de um ou mais modelos intermediários até que seja alcançado um modelo coerente com as ideias científicas sobre a entidade alvo (CLEMENT, 2000). Trata-se de um processo de co-construção, no qual professores e estudantes trabalham em cooperação fornecendo elementos para a construir e avaliar os modelos propostos. Neste processo, diferentes membros do contexto podem contribuir de diferentes maneiras na construção dos significados. (VYGOTSKI, 2009; CLEMENT, 2008; REA-RAMIREZ; CLEMENT; NÚÑEZ-OVIEDO, 2008).

O processo de construção de um modelo não é o resultado de uma grande e repentina mudança no modelo proposto pelos estudantes, mas de muitos pequenos episódios de alterações, muitas vezes iniciados pelo que Rea-Ramirez; Clement; Núñez-Oviedo (2008) chamam de insatisfação (*dissatisfaction*) ou dissonância (*dissonance*). A insatisfação ocorre, por exemplo, quando o modelo não consegue explicar algum aspecto. Já a dissonância, refere-se ao fato de haver uma divergência entre um modelo e uma dada evidência. Outro processo importante na evolução de um modelo é o que estes autores chamam de *accretion*¹, que ocorre quando elementos vão sendo adicionados ao modelo, tornando-o com maior poder explicativo (CLEMENT, 1998; REA-RAMIREZ; CLEMENT; NÚÑEZ-OVIEDO, 2008).

Da perspectiva de Gilbert e Justi (2016), a *modelagem* é um processo cíclico, complexo e não linear de *criação, expressão, teste e avaliação* de modelos. A partir de um estudo de como os cientistas produzem conhecimento via produção de modelos, Justi e Gilbert (2002) propuseram o Diagrama Modelo de Modelagem (vide representações do processo nas figuras 1 – versão simplificada - e 2 – versão detalhada).

¹ Não temos palavra correspondente no português e, por isso, o termo foi mantido na língua original.

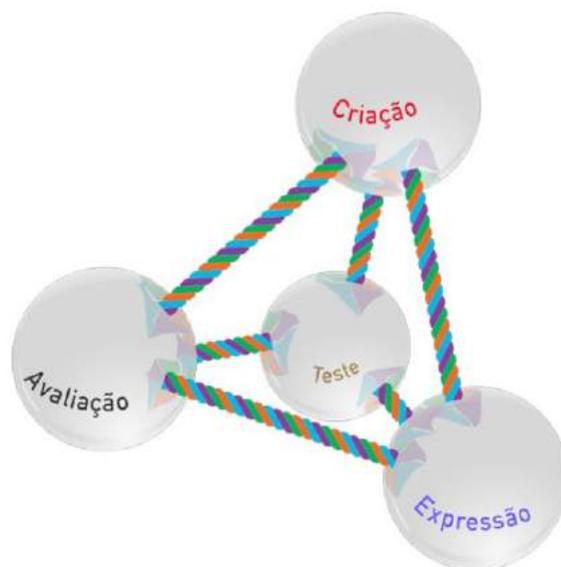


Figura 1: Diagrama Modelo de Modelagem (GILBERT; JUSTI, 2016, p.36).

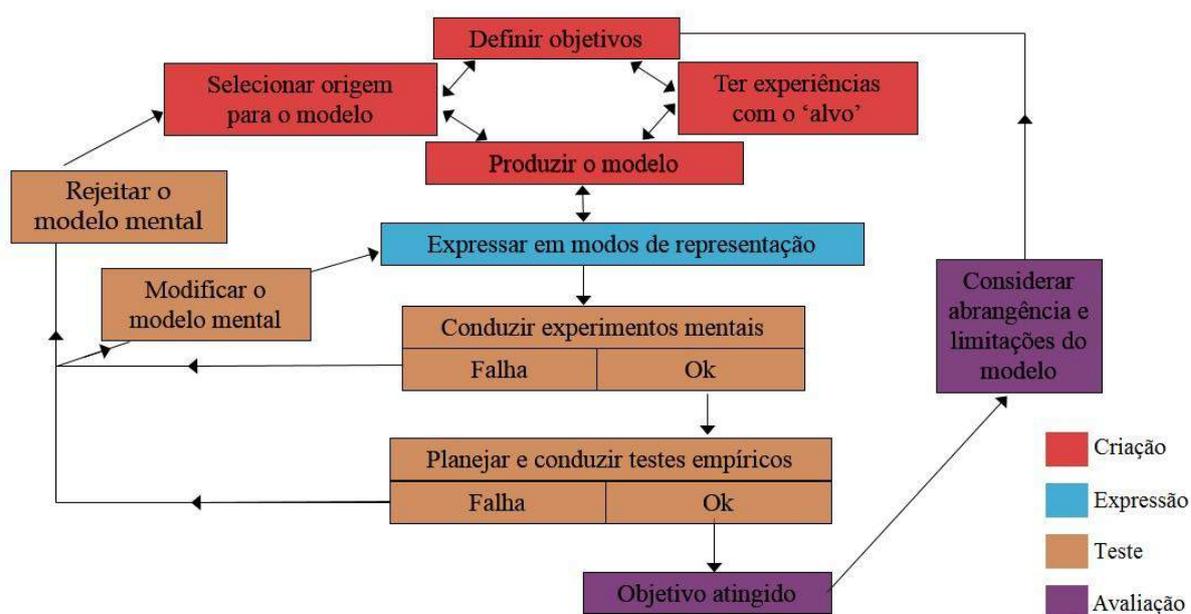


Figura 2: Diagrama Modelo de Modelagem v2, adaptado (GILBERT; JUSTI, 2016).

O Diagrama Modelo de Modelagem pode ser uma ferramenta para que professores possam elaborar atividades para que os estudantes vivenciem a modelagem e que tem se mostrado valiosa no planejamento de atividades de modelagem que favoreçam a aprendizagem dos estudantes de diferentes temas do ensino de Química (MAIA; JUSTI, 2009; MENDONÇA, 2008; MOZZER *et al.*, 2007).

Justi (2006) explica em que consiste essas diferentes etapas e subetapas representadas no diagrama:

- Inicialmente, é importante *definir os objetivos*, ou seja, as diferentes finalidades para as quais os modelos serão construídos, pois aqueles que irão produzi-los precisam ter claros esses objetivos. Definidos os objetivos, observações iniciais (diretas ou indiretas, qualitativas ou quantitativas) são fundamentais para que os modeladores tenham *experiências com o alvo*. Estas experiências podem ser de observações empíricas ou de informações - previamente conhecidas pelos sujeitos ou provenientes de fontes externas - sobre a entidade modelada e o contexto na qual esta está imersa. Simultaneamente à organização dessas experiências, ocorre a *seleção da origem do modelo*. Essa origem pode ser através de aspectos da realidade com os quais possa ser possível estabelecer uma analogia, de recursos matemáticos, ou ainda de um modelo base para a proposição de outro modelo. A partir desses elementos - coleção e organização de experiências e seleção de uma fonte apropriada - criatividade e raciocínio crítico contribuem para a elaboração de um *modelo inicial*. Isso caracteriza a *etapa de criação* do processo. Esta é uma etapa complexa, em que há uma grande interatividade entre cada um dos elementos.
- É importante decidir qual forma de expressão mais adequada para o modelo. Esta decisão se relaciona de forma cíclica com o próprio desenvolvimento do modelo inicial, uma vez que o processo de expressar um modelo implica fazer mudanças no modelo inicial que, por sua vez, pode ser expresso de maneiras diferentes, e assim por diante (*etapa de expressão*).
- A *etapa de teste* consiste de verificações no modelo que podem ser de duas naturezas: experiências mentais ou planejamento e realização de verificações experimentais. Este estágio pode ser caracterizado tanto pelo uso dos dois tipos de teste, como pelo uso de apenas um dos tipos. Isso dependerá, entre outros fatores, do tema do modelo e dos recursos disponíveis. Além disso, não se pode prever nada em relação à quantidade de testes necessários para cada modelo, nem a ordem de realização dos mesmos. Em ambos os casos, se o modelo falhar em relação às previsões, modificações devem ser feitas no mesmo para que se possa reintegrá-lo no processo. Em casos extremos em que o teste indica problemas mais sérios, o modelo também pode ser rejeitado. Isto implicará numa reconsideração radical dos elementos da etapa de criação, levando-se em consideração o conhecimento adquirido até o momento.
- Quando um modelo tem êxito na etapa de teste, ele cumpre o propósito para o qual foi elaborado. Os modeladores que o desenvolveram, estão então convencidos de sua validade e sua próxima tarefa será convencer os outros indivíduos do mesmo. Neste processo de

socialização, os modeladores devem tornar explícito o alcance de validade do modelo, ou seja, sua abrangência, bem como as limitações do modelo em relação ao objetivo inicialmente definido. Esses procedimentos caracterizam a *etapa de avaliação* do processo de modelagem.

Mendonça e Justi (2013) discutem como as diferentes etapas do diagrama Modelo de Modelagem podem favorecer a criação de contextos para que os estudantes vivenciem situações argumentativas. Estas, por sua vez, podem contribuir para uma melhora nas habilidades de lidar com evidências, elaborar argumentos, contra-argumentar, elaborar teorias alternativas e refutar argumentos (para mais detalhes, consultar Justi, 2015).

De acordo com Justi (2006), o ensino fundamentado em modelagem contribui para a aprendizagem não somente do conhecimento científico como um fim em si mesmo, mas também para a aprendizagem sobre a prática científica e sobre como o conhecimento científico é produzido.

Mas, para que os estudantes aprendam a modelar, é necessário que eles vivenciem esse tipo de atividade em diferentes contextos e por longos períodos de tempo. Além disso, é necessário que eles usem diferentes modelos para representar uma mesma entidade, pois isto contribui para que compreendam que nenhum modelo é completo ou “certo” (HARRISON; TREAGUSTI, 2000; SAARI; VIIRI, 2003).

Em atividades envolvendo a construção de modelos, o nível de profundidade depende dos objetivos de ensino. Por exemplo, no caso de estudantes mais jovens, se o professor está ensinando sobre o processo de expansão da matéria, ele pode restringir a discussão ao nível macroscópico, apenas para explicar que diferentes tipos de matéria se expandem de formas diferentes, sem necessariamente explicar o motivo da expansão. Entretanto, a explicação científica para o fenômeno envolve o conceito de vibração das partículas, sendo necessário se referir ao nível submicroscópico. Por isso, o professor deve ter claro os objetivos do ensino para a faixa etária que está atuando para saber de que forma deverá ser conduzida a atividade de modelagem (SAARI; VIIRI, 2003; HARRISON; TREAGUST, 2000).

Na modelagem o raciocínio analógico é importante não somente para expressar o modelo em forma de analogia, mas também para selecionar a fonte para a criação do modelo inicial, para estabelecer relações entre diferentes experiências, para dar suporte aos demais modos de expressão do modelo, para convencer os outros sobre a validade e utilidade do modelo, entre outras utilidades (GILBERT; JUSTI, 2016).

É importante ressaltar o papel dos professores como mediadores no desenvolvimento de atividades de modelagem, as quais, como discutido, pode favorecer uma compreensão mais profunda sobre o papel dos modelos e das analogias na ciência e do ensino de Ciências e o desenvolvimento de conhecimentos científicos pelos estudantes (COLL; FRANCE; TAYLOY, 2005). Assim, faz-se necessário que os professores conheçam em profundidade os modelos curriculares e de ensino que farão uso e o próprio processo de modelagem (GILBERT, 2004; JUSTI, 2009; JUSTI; VAN DRIEL, 2005).

2.2 Modelagem Molecular e Simulações Computacionais na Pesquisa e no Ensino de Ciências

Como discutido na seção anterior, uma vez que os modelos mentais são acessíveis apenas ao modelador, eles precisam ser expressos para que as ideias que os fundamentam possam ser discutidas e negociadas. De acordo com Gilbert (2004), os modelos podem ser expressos de diferentes formas, sendo as mais comuns:

- O *modo concreto* (ou *material*) que consiste na expressão tridimensional, por meio de diferentes tipos de materiais. Por exemplo um modelo de bola-e-vara de uma rede de íons, expresso com bolas de isopor e palitos (figura 3) ou um modelo de plástico colorido do sistema circulatório.

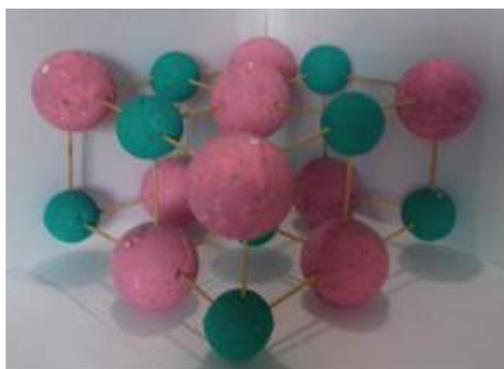


Figura 3: Modelo do retículo cristalino do cloreto de sódio expresso com bolas de isopor coloridas e palitos (Fonte: arquivo pessoal).

- O *modo verbal* pode consistir em uma descrição das entidades e das relações entre elas em uma representação. Pode também consistir em uma exploração das metáforas e analogias em que o modelo é baseado. Por exemplo a expressão: "a ligação covalente envolve o compartilhamento de elétrons".

- O *modo simbólico* consiste em símbolos, fórmulas, equações e expressões matemáticas. Por exemplo, a equação matemática proposta por Van Der Waals para descrever o comportamento de um gás real (Figura 4).

$$P = \frac{RT}{V_m - b} - \frac{a}{V_m^2}$$

Figura 4: Equação de van Der Waals.

- O *modo visual* faz uso de gráficos, diagramas e animações. Representações bidimensionais de estruturas químicas ("diagramas") se enquadram nessa categoria, assim como os "modelos virtuais" produzidos por programas de computador (figura 5).

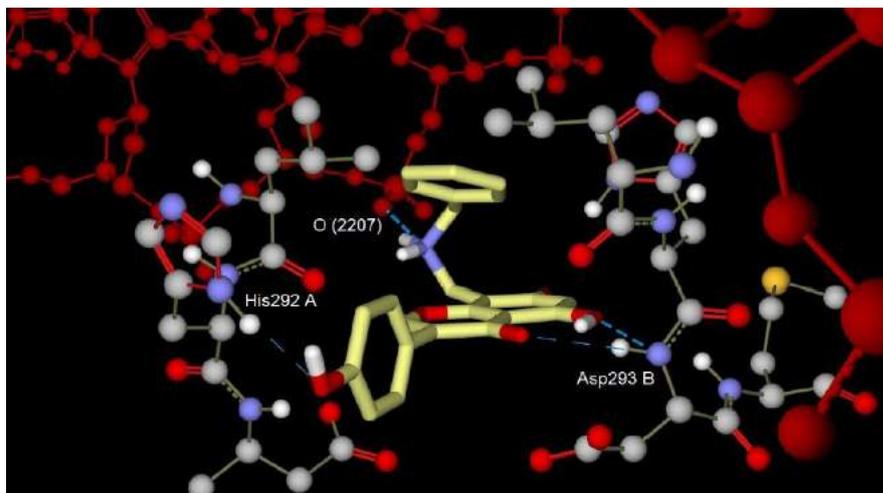


Figura 5: Ligações hidrogênio (tracejado azul) entre um análogo de genisteina (amarelo) e sítio ativo da enzima FoxM1 e o DNA (vermelho) (ARAUJO, 2017, p. 30).

- Por fim, o *modo gestual* faz uso do corpo ou de suas partes para expressão do modelo. Por exemplo, a representação da formação de uma ligação química através de movimentos de mão (Figura 6).

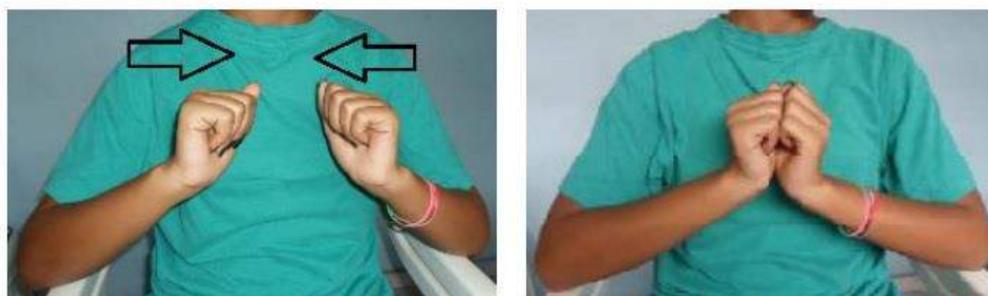


Figura 6: Estudante explicando a formação de uma ligação química através de gestos (OLIVEIRA, 2013, p. 75).

As simulações computacionais fazem parte do *modo visual* de expressão do modelo. Uma simulação é uma categoria única de modelos dinâmicos múltiplos. Alguns exemplos de usos dessas simulações são o voo de um avião, o aquecimento global e reações nucleares obtidas via programas de computador. As simulações apresentam vantagens como: permitir aos iniciantes e aos pesquisadores desenvolverem habilidades sem arriscar suas vidas ou bens; e incluir experiências de realidade virtual (como jogos de computador e multimídia interativa baseada em computadores, empregando animações e situações da vida real) (HARRISON; TREAGUST, 2000).

Existem estudos que evidenciam que a utilização de simulações computacionais contribuiu para o aprendizado dos estudantes de diferentes temas no ensino de Ciências (RUTTEN; VAN JOOLINGEN; VAN DER VIN, 2012). Por exemplo, a teoria cinético molecular (PLASS *et al.*, 2012); as fases da lua (TRUNDLE; BELL, 2010); circuitos elétricos (MACÊDO *et al.*, 2012).

As simulações têm potencial não apenas de ajudar os estudantes a compreenderem os fenômenos científicos, mas também melhoram suas habilidades investigativas e de resolver problemas (PLASS *et al.*, 2012). Estudos como o de Monaghan e Clement (2000) mostraram que a vivência de simulação computacional contribuiu para que estudantes conseguissem realizar simulações mentais, permitindo a eles resolverem problemas análogos a situação que experimentaram no computador quando não estavam utilizando esse recurso.

Além das simulações computacionais é possível obter outros modelos expressos no *modo visual* através do computador. Isto porque é possível representar graficamente as moléculas, permitindo estudar suas propriedades através de programas de modelagem molecular (BARNEA; DORI, 1996).

A *modelagem molecular* é definida pela *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) como a investigação das estruturas e propriedades moleculares por meio da utilização da química computacional e técnicas de visualização gráfica, visando fornecer uma representação tridimensional para o objeto em determinada circunstância (CARVALHO *et al.*, 2003 apud CAETANO, 2009). Na pesquisa científica, a modelagem molecular tem sido associada a descoberta de novos fármacos (PATRICK, 2013), herbicidas (CAETANO *et al.*, 2009), entre outras classes de moléculas. Sendo que essas ferramentas são utilizadas corriqueiramente pelos cientistas que trabalham com bioquímica, química medicinal e química orgânica (GLASER *et al.*, 1992 apud BARNEA; DORI, 1996).

A maioria dos *softwares* de modelagem molecular permitem desenhar a estrutura de moléculas e realizar os cálculos de otimização geométrica e estudos de análise conformacional (RODRIGUES, 2001). O reconhecimento desta nova área de pesquisa pelo mundo científico veio com o prêmio Nobel em Química de 1998 concedido a John Pople e Walter Kohn, pelas contribuições no desenvolvimento da química computacional e modelagem molecular (FREITAS, 1998 apud SANTOS 2001).

As técnicas computacionais de modelagem molecular representam estratégias modernas, essenciais ao planejamento racional de fármacos baseados na estrutura. Estas são empregadas universalmente em laboratórios de pesquisa das indústrias farmacêuticas para acesso a novos fármacos eficientes, seletivos e de uso mais seguro (BARREIRO; RODRIGUES, 1997).

A modelagem molecular pode ser utilizada para visualizar a estrutura tridimensional (3D) do complexo fármaco-receptor e fornecer informações sobre os requisitos estruturais essenciais que permitem uma interação adequada do fármaco no seu sítio receptor. Para realizar tal função, torna-se útil a utilização de *softwares* no planejamento teórico de novas moléculas que satisfaçam as propriedades eletrônicas e estruturais para uma interação adequada com o alvo (RODRIGUES, 2001).

O uso da modelagem molecular não se dá apenas na pesquisa. Esta é destacada por professores como uma ferramenta que favorece o ensino por diferentes motivos. Um deles é permitir que os estudantes visualizem as moléculas de vários modos, podendo auxiliar para que compreendam que uma mesma substância pode ser representada de diferentes formas. Outro motivo é que o uso dos computadores permite trabalhar com moléculas grandes como polímeros e proteínas, ao passo que modelos concretos (como os de plástico) são mais difíceis de serem manipulados para esse tipo de molécula. Há ainda, o fato de a modelagem molecular fornecer representações tridimensionais que podem ser manipuladas e que contribuem para que os estudantes melhorem suas percepções espaciais (BARNEA; DORI, 1996).

Esse último potencial da modelagem molecular é especialmente importante se considerarmos que um dos problemas enfrentados pelos estudantes quando estão estudando química é a necessidade de visualizar tridimensionalmente as moléculas que são representadas bidimensionalmente nos livros. Em química, como em outros ramos da ciência, a visualização tridimensional é uma importante habilidade. Estudantes que não possuem essa habilidade geralmente têm problemas em desenvolver seus entendimentos em tópicos como isômeros e

geometria molecular. Esta habilidade envolve representar, rotacionar e inverter objetos em 3D quando estes estão representados em 2D (BARNEA; DORI, 1999).

A modelagem molecular computadorizada tem vantagens no que diz respeito a construção de modelos de moléculas em relação aos modelos concretos. Moléculas de qualquer tamanho e número de átomos podem ser construídas, sendo que os átomos podem ser representados com cores e tamanhos diferentes. Estas representações são mais precisas e permitem que os estudantes trabalhem com ferramentas (ex. *softwares*) que são mais parecidas (ou as próprias) utilizadas atualmente pelos cientistas (BARNEA; DORI, 1999).

Como afirmado anteriormente, por meio da modelagem molecular computadorizada é possível representar a natureza submicroscópica da matéria em vários modos de representação como: os modelos de varetas, modelos de bolas e varetas e os modelos de espaço preenchido (SANTOS, 2001). Isso justifica achados de estudos como o de Barnea e Dori (1999) que evidenciaram que estudantes que trabalham com a modelagem molecular computadorizada têm mais facilidade de transitar entre os níveis macroscópico (ou fenomenológico), simbólico (das fórmulas e equações químicas) e submicroscópico (das estruturas moleculares e partículas), definidos por Jonstone (1982).

Embora muitas pesquisas apontem que a utilização de computadores e da internet pode favorecer os processos de ensino e aprendizagem, poucos professores fazem uso desses recursos. Também é importante ressaltar que a utilização desses recursos não necessariamente garantirá o aprendizado dos estudantes. Isso porque a eficácia dependerá, entre outros fatores, da abordagem pedagógica utilizada pelo professor, algo que realça a importância de atividades fundamentadas no processo de modelagem, o qual pressupõe uma co-construção em todas as suas etapas (FERREIRA, 1998).

2.3 Proteínas, Interação Fármaco-Enzima e Forças Intermoleculares

As enzimas são uma das principais estruturas moleculares que são alvos dos fármacos (PATRICK, 2013). Com exceção de algumas enzimas, todas são proteínas. As proteínas são geradas a partir de aminoácidos ligados covalentemente em uma sequência característica. Os aminoácidos encontrados nas proteínas são alfa-aminoácidos, o que significa que possuem um grupo carboxila e um grupo amino ligados ao mesmo átomo de carbono (o carbono alfa). Esses aminoácidos se diferem uns dos outros por suas cadeias laterais (“grupos R”) (Figura 7) (PRATT; CORNELLY, 2014).

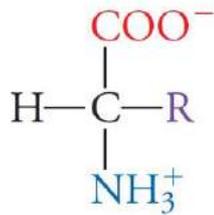


Figura 7: Representação genérica de um aminoácido.

O esqueleto de uma proteína é formado por centenas de ligações covalentes simples. Como é possível a livre rotação entre várias dessas ligações, a proteína pode assumir um número de conformações praticamente incontável. Entretanto, cada proteína tem uma função química e uma estrutura específica.

O arranjo espacial dos átomos em uma proteína ou qualquer parte da proteína é chamado de *conformação*. Proteínas dobradas, em qualquer uma de suas conformações funcionais, são chamadas de proteínas *nativas*. No contexto da estrutura de proteínas, o termo *estabilidade* pode ser definido como a tendência em manter a conformação nativa. Esta estabilidade se deve ao *enovelamento* da proteína, ou seja, às interações intramoleculares (estabelecidas entre os resíduos de aminoácidos dentro da molécula) e intermoleculares (estabelecidas entre a proteína e as partículas do meio biológico) que fazem com que a molécula tenda a se dobrar em determinada conformação (NELSON; COX, 2014).

Inibidores de enzimas são moléculas que interferem na catálise, diminuindo ou interrompendo as reações enzimáticas. As enzimas catalisam quase todos os processos celulares e, por isso, não deve ser surpresa que seus inibidores estejam entre os medicamentos mais importantes. Por exemplo, a aspirina (ácido acetilsalicílico) inibe a enzima que catalisa a primeira etapa da síntese das prostaglandinas, compostos envolvidos em vários processos, inclusive em alguns que produzem dor (NELSON; COX, 2014).

O impedimento do funcionamento de uma enzima pode ocorrer por meio de inibidores reversíveis ou irreversíveis. Os inibidores irreversíveis se ligam covalentemente, ao passo que os reversíveis interagem, por forças intermoleculares. Um tipo muito comum de inibição reversível é do inibidor competitivo. Neste caso, o inibidor compete com o substrato pelo sítio ativo da enzima. À medida que o inibidor ocupa o sítio ativo, ele impede que o substrato se ligue à enzima. Muitos inibidores competitivos têm estrutura similar à estrutura do substrato e se combinam com a enzima formando um complexo enzima-inibidor (VOET; VOET; PRATT, 2016). Na proposta apresentada neste trabalho focaremos nos inibidores competitivos, uma vez que os fármacos utilizados para impedir a reprodução do vírus HIV,

descobertos até o momento, atuam dessa maneira e que essa foi a temática das aulas desenvolvidas com os estudantes.

Devido à complexidade do tema, o ensino sobre interação enzima-substrato e enzima-fármaco requer a utilização de modelos de ensino, por exemplo imagens, analogias e modelos concretos. Por se tratar de representações parciais de modelo científicos, elas não esgotam a compreensão do modelo científico/curricular em questão, e, como qualquer modelo de ensino, faz-se necessário que professores estejam preparados para lidar com eles (SANGIOGO; ZANON, 2012).

A analogia chave-fechadura é um modelo de ensino comumente usado por professores dos níveis de ensino médio e superior. A mesma, muitas vezes aparece associada a uma imagem como a da figura 8. Esse modelo de ensino representa de forma problemática as interações químicas que ocorrem entre a enzima e o substrato. O fármaco e a enzima apresentam estruturas flexíveis e, uma vez que não há um encaixe perfeito entre a enzima e o substrato, a estrutura da enzima se adapta ao seu ligante. Isso é algo que não acontece com a chave e a fechadura, uma vez que estes são objetos rígidos (PATRICK, 2013). Assim, essa analogia pode se tornar um obstáculo pedagógico no aprendizado do conceito (SANGIOGO; ZANON, 2012).

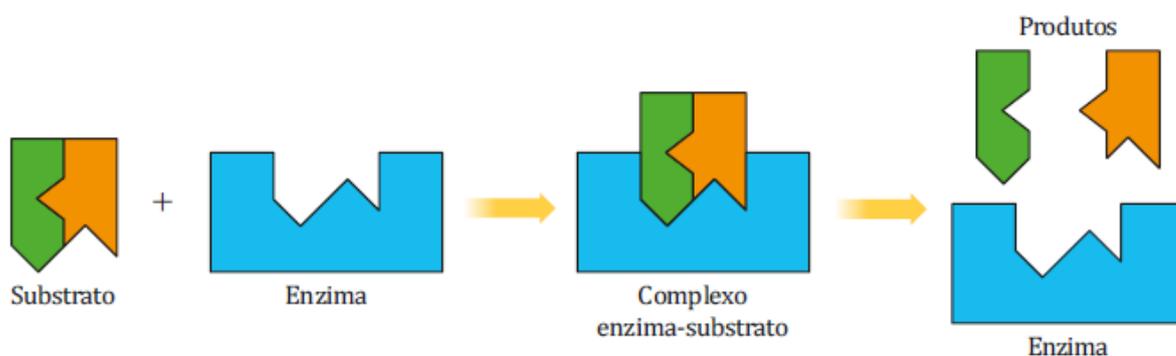


Figura 8: Representação esquemática da atuação enzimática, a partir da analogia chave-fechadura (CANTO, 2016, p. 183)

Para que os estudantes compreendam como se dá a inibição de uma enzima através de inibidores por competição, eles precisam compreender que a mesma ocorre por meio de interações intermoleculares, as quais nem sempre são bem compreendidas pelos estudantes. A partir de uma revisão de literatura Miranda *et al.* (2017) apresentaram as principais concepções alternativas encontradas sobre o tema forças/interações intermoleculares:

1. Não há diferenças significativas entre as forças intermoleculares e as ligações químicas (COOPER *et al.*, 2015 apud MIRANDA *et al.*, 2017);

2. As forças intermoleculares são mais fortes que as ligações intramoleculares (TARHAN *et al.*, 2008 apud MIRANDA *et al.*, 2017);
3. Existe ligação de hidrogênio em todas as moléculas que possuem hidrogênio e a força dessa interação é medida pela quantidade de hidrogênios que a molécula possui. Por exemplo, as interações entre as moléculas do CH₄ são mais intensas do que as do NH₃ (GALAGOVKY *et al.*, 2009 apud MIRANDA *et al.*, 2017);
4. Há quebra das ligações químicas quando um sólido se funde (SMITH; NAKHLE, 2011; SENDUR, 2014 apud MIRANDA *et al.*, 2017);
5. No processo de ebulição, as moléculas de água são quebradas e as bolhas observadas são efeitos dos átomos de oxigênio e hidrogênio resultantes da quebra (SCHMIDT *et al.*, 2009 apud MIRANDA *et al.*, 2017);
6. A força intermolecular, no CF₄, por exemplo, é maior que no OF₂, pois há quatro ligações polares no CF₄ (WANG; BARROW, 2013 apud MIRANDA *et al.*, 2017).

Estudos de Cooper *et al.* (2015 apud MIRANDA *et al.*, 2017) mostraram que de 94 estudantes universitários investigados, apenas 14 identificaram que a ligação hidrogênio ocorre entre moléculas distintas. Entre eles, apenas nove descreveram que ela ocorre entre o átomo de hidrogênio de uma molécula e o de oxigênio da outra. 68 estudantes dentre os investigados representaram essa interação por meio da ligação entre os átomos de oxigênio e hidrogênio (O-H) dentro de uma única molécula de etanol. O mesmo ocorreu com as representações das interações dipolo-dipolo e forças de London, evidenciando que a confusão entre as interações intermoleculares e as ligações químicas prevalece.

Embora nossa proposta de ensino não tenha sido elaborada para explorar as concepções alternativas sobre a temática forças intermoleculares dos estudantes, procuramos discuti-las aqui, pois o conhecimento das mesmas pode auxiliar o professor na mediação das discussões de elaboração de significados sobre o conceito nas atividades de modelagem. O entendimento desse conceito é fundamental para que os estudantes compreendam os processos de enovelamento das proteínas e a forma com que ocorre a inibição de uma enzima por um fármaco (NELSON; COX, 2014).

O estudo de Mozzer *et al.* (2007) evidenciou que atividades de modelagem podem contribuir para que estudantes compreendam como ocorrem as interações intermoleculares. Nesta abordagem o aprendizado é favorecido, pois os estudantes expressam seus modelos e a partir destes os professores podem ter acesso ao que eles estão pensando, discutir e negociar ideias.

Assim, considerando a importância e a recorrência da utilização de modelos para o ensino dos processos de envelhecimento de proteínas e de interação fármaco-enzima no ensino de Ciências, acreditamos que buscar compreender como uma proposta de ensino fundamentada em modelagem contribui para a compreensão desses conceitos e como os modelos expressos através da utilização de recursos computacionais favorece o entendimento dos estudantes mostra-se relevante como objeto de estudo.

3. METODOLOGIA

Com os objetivos de compreender como se desenvolveu o entendimento conceitual de estudantes de um curso de Licenciatura em Química em uma proposta de ensino fundamentada na modelagem e o papel dos modelos expressos via computador em tal entendimento, procuramos fazer uma rica descrição do contexto e dos momentos das atividades que se relacionavam a esses objetivos de pesquisa, visando apresentar os fatos de forma completa e profunda (LÜDKE; ANDRÉ, 2015). Dessa forma, realizamos um estudo qualitativo, pois nossa análise dos dados se baseou na interpretação das falas, gestos e material produzido pelos estudantes durante as atividades (CARVALHO, 2006).

Conduzimos a pesquisa por meio de um estudo de caso, pois o nosso foco está no processo de entendimento dos estudantes, uma vez que este nos permite investigar/construir as relações entre as possíveis causas e efeitos identificados naquele processo segundo Cohen, Manion e Morrison (2011). Esses mesmos autores realçam que essa abordagem permite estudar pessoas reais, em contextos reais, e, por isso, possibilita que os leitores compreendam melhor os fatos.

De acordo com Stake (2000), o estudo de caso foca em um caso específico, entendido como um sistema delimitado, cujas partes são integradas. Neste trabalho, investigamos o caso de estudantes de uma disciplina do 5º período de um curso de Licenciatura em Química, vivenciando a modelagem e a modelagem molecular na elaboração de conhecimentos sobre o processo de enovelamento de proteínas e interação fármaco-enzima.

3.1 O Pesquisador, os Pesquisados e o Contexto de Ensino

A pesquisa foi desenvolvida em uma turma de seis licenciandos que cursavam a disciplina Prática de Ensino de Química I. A disciplina é ofertada em um curso de Licenciatura em Química de uma universidade federal do sudeste do Brasil. Nela, são realizados dois encontros semanais de duas aulas geminadas de 50 minutos cada.

A disciplina iniciou-se com discussões teóricas sobre perspectivas de ensino: construtivismo, mudança conceitual e perfil conceitual. Antes do desenvolvimento das atividades referentes a presente pesquisa, as estudantes já haviam estudado também as concepções alternativas sobre alguns temas comuns no ensino de Ciências e apresentado seminários referentes a essas concepções para alguns temas, inclusive sobre interações intermoleculares. Haviam discutido sobre modelos e modelagem e o papel destes na pesquisa

e no ensino de Química. Durante essas discussões, foi apresentado a elas o diagrama Modelo de Modelagem de Gilbert e Justi (2010).

Optou-se por aplicar as atividades no contexto da disciplina Prática de Ensino de Química I, porque devido ao caráter da mesma, que busca atrelar teoria e prática, nela ocorrem as primeiras discussões sobre modelos e modelagem no Ensino de Ciências e algumas aulas são destinadas à vivência de uma atividade de modelagem por parte das estudantes (vide programa da disciplina no Anexo 1).

As atividades desenvolvidas nas aulas referentes à vivência do processo de modelagem (vide Anexos 2 e 3) foram elaboradas pelo pesquisador autor deste trabalho e por suas orientadoras, discutidas com a professora da disciplina e seu desenvolvimento programado previamente (desde o semestre anterior).

O pesquisador, estudante do sétimo período de um curso de Licenciatura em Química, possuía familiaridade com os *softwares* que seriam utilizados. Ele é bolsista de iniciação científica em um projeto na área de química computacional, coordenado pela orientadora deste TCC. Assim, possuía os conhecimentos específicos necessários para o desenvolvimento das atividades (como aqueles relacionados aos fatores que influenciam no enovelamento de proteínas e aos métodos de modelagem molecular utilizados no planejamento de fármacos).

Seguindo o cronograma da disciplina, as aulas referentes a presente pesquisa foram desenvolvidas logo após a discussão sobre modelos e modelagem. Estas ocorreram nos meses de novembro e dezembro de 2017.

A turma era constituída de seis estudantes do sexo feminino. Durante a maior parte do desenvolvimento das atividades elas trabalharam em dois trios. A construção dos trios de trabalho se deu livremente, não tendo havido sorteio ou qualquer indicação por parte do pesquisador ou da professora para formação dos mesmos.

A frequência por parte dos integrantes ocorreu de forma semelhante em ambos os trios, pois os dois apresentaram estudantes que estiveram presentes em todos os encontros e estudantes que faltaram em algumas aulas (aproximadamente o mesmo número de vezes). Ambos os trios possuíam integrantes que participavam de forma mais ativa, dialogando diretamente com o pesquisador, enquanto outros restringiam sua participação às discussões dentro do grupo.

3.2 Descrição Geral das Atividades

As atividades desenvolvidas nas aulas foram elaboradas com base nas recomendações de Justi (2006) para possibilitar que os estudantes vivenciem as diferentes etapas do diagrama Modelo de Modelagem (figura 2) durante o processo de ensino. Essas atividades, de cunho investigativo, propõem aos estudantes uma situação problema que consiste no fato de terem de decidir, entre dois compostos, qual seria o melhor para o tratamento da AIDS. Para justificar tal escolha, os estudantes têm que utilizar ferramentas de química teórica para buscar evidências que a sustentem.

Nas atividades propostas, os estudantes podem vivenciar aspectos relacionados ao trabalho de um químico teórico que utiliza a modelagem molecular. Isto porque eles têm de usar, em uma parte das atividades, *softwares* para entender como diferentes compostos podem interagir com uma enzima, visando decidir qual seria o melhor inibidor para ela.

O material utilizado pelo pesquisador na condução das atividades propostas encontra-se no Anexo 2. Já o material disponibilizado para os estudantes encontra-se no Anexo 3.

As atividades propostas foram elaboradas para serem desenvolvidas junto a estudantes de cursos de graduação em Licenciatura em química, trabalhando em grupos. Por isso, inicia-se com uma explicação sobre a maneira como estas podem contribuir para a formação destes sujeitos (aula 1 do Anexo 2). Sequencialmente, propõe-se a leitura e discussão de uma reportagem (texto 1, aula 1 do Anexo 3) sobre o aumento do número de casos de AIDS no Brasil. Dentro da perspectiva de ensino baseado em modelagem, este momento visa promover experiências dos estudantes com o alvo.

Em seguida, apresenta-se a situação problema (texto 2, aula 1 do Anexo 3), que consiste no fato de os estudantes terem de utilizar ferramentas de modelagem molecular para decidir entre dois compostos qual seria o melhor para o desenvolvimento de testes no tratamento da AIDS. Esta atividade visa definir os objetivos dos modelos. Os estudantes têm de levantar hipóteses para propor maneiras de tentar solucionar a questão problema.

É explicado o ciclo de reprodução do vírus, destacando a importância das diferentes proteínas que fazem parte de sua estrutura. Por meio de algumas questões (aula 2 do Anexo 3), os estudantes são incentivados a refletir sobre a importância das diferentes enzimas do vírus e sobre as consequências do impedimento do funcionamento destas. Esse momento foi pensado para que os estudantes tivessem novas experiências com o alvo.

Posteriormente, é discutido o que são enzimas (texto 1, aula 3 do Anexo 3), focando em sua constituição. Essa é mais uma oportunidade para que os estudantes tenham

experiências com alvo. Após este momento, é solicitado a eles que proponham um modelo para um peptídeo (questão 1, aula 3 do Anexo 3), cuja sequência de aminoácidos foi fornecida e faz parte da enzima HIV-1 protease, essencial no desenvolvimento do vírus. Eles têm de propor um modelo bidimensional, desenhado em papel e tridimensional com palitos e bolas de isopor. O material disponibilizado para a representação tridimensional, foi escolhido pensando-se que o mesmo possibilitaria estudar os ângulos de ligação entre os átomos. Já a representação bidimensional foi solicitada como forma auxiliar os estudantes a pensar primeiro nas possíveis ligações da estrutura para, posteriormente, imaginar a disposição desta estrutura no espaço.

Como um primeiro teste para os modelos propostos, os estudantes devem ver se a disposição espacial das bolinhas de isopor se adequa à Teoria da Repulsão dos Elétrons na Camada de Valência (VSEPR) (questão 2, aula 3 do Anexo 3). Em seguida, os estudantes são solicitados a ligar os modelos de peptídeos propostos pelos diferentes grupos formando um peptídeo único. Devido à extensão do peptídeo, formado a partir de 16 resíduos de aminoácidos e, por consequência, à dificuldade de se trabalhar com modelo expresso usando bolinhas de isopor e palitos, é dada aos estudantes a opção de representarem o mesmo com pedaços de barbante ou cliques coloridos.

Os modelos propostos são testados com base em um diagrama que mostra a energia em função da conformação adotada para uma proteína (vide figura 1, aula 4 do Anexo 3). Neste, os estudantes têm de pensar na disposição espacial dos grupos no peptídeo para que este assuma a conformação de menor energia.

A terceira etapa de teste para os modelos propostos consiste em fomentar a reflexão sobre a possibilidade de interações intramoleculares a partir da interpretação de mapas de potencial eletrostático (vide questão 2, aula 4 do Anexo 3).

Considerando que a proteína se encontra em meio aquoso dentro do sistema biológico, a quarta etapa de teste visa auxiliar os estudantes a considerarem a conformação de menor energia do peptídeo, dependente tanto das interações intramoleculares, quanto das intermoleculares. Por isso, é apresentada uma tabela contendo algumas propriedades físicas dos aminoácidos como solubilidade e ponto de fusão (vide quadro 1, aula 5 do Anexo 3).

Os estudantes têm de levantar hipóteses sobre a maneira pela qual os compostos poderiam atuar inibindo a atividade da enzima HIV-1 protease (questões 2 e 3, aula 5 do Anexo 3). Discute-se que uma das maneiras de um fármaco impedir o funcionamento de uma enzima é através de sua interação com a mesma.

Os estudantes são solicitados a propor um modelo que represente cada um dos compostos que eles desejam comparar em termos de sua atividade para o tratamento da doença (questão 1, aula 6 do Anexo 3). Em seguida, eles têm de propor um modelo da interação do peptídeo com cada um dos fármacos e explicar de que forma isso inibiria o funcionamento da enzima (questão 2, aula 6 do Anexo 3).

Os estudantes necessitam avaliar se com os modelos propostos é possível decidir qual dos compostos seria o melhor inibidor teórico da enzima. Neste sentido faz-se necessário pensar na abrangência e nas limitações dos modelos propostos (questões 3, 4 e 5, aula 6 do Anexo 3).

Dando continuidade às atividades, é prevista a exploração do Banco de Dados de Proteínas (PDB) (questões de 1 a 4, aula 7, Anexo 3). Este momento tem o objetivo de evidenciar que uma mesma entidade pode ser representada de diferentes formas (estruturas primária, secundária e terciária para proteínas, por exemplo), especialmente quando se usa o computador como ferramenta.

Por meio do *software*, os estudantes têm de propor um modelo para um dos fármacos e observar, através do cálculo de minimização de energia, que a molécula altera sua conformação para atingir um estado energeticamente mais favorável (questões 5 e 6, aula 7 do Anexo 3).

Mostra-se aos estudantes como preparar um cálculo de ancoragem molecular - que serve para avaliar a conformação do sistema e a energia da interação entre os compostos e a enzima -, bem como quais grupos funcionais dos compostos e da enzima interagem via ligação de hidrogênio e solicita-lhes a interpretação dos resultados (questões da aula 8 do Anexo 3). Este momento caracteriza-se como mais uma etapa de testes dos modelos dentro da perspectiva da modelagem.

A partir das atividades utilizando o computador, os estudantes têm de avaliar os modelos propostos por eles, discutindo a abrangência e limitações de ambos: modelos concreto e virtual (questões 1 e 2, aula 9 do Anexo 3). Em seguida, é solicitado a eles que mapeiem a analogia “chave-fechadura”, utilizada comumente no ensino para explicar a inibição de enzima ou interação enzima-substrato, e que identifiquem as limitações dessa comparação (questão 3, aula 9 do Anexo 3). É solicitado aos estudantes que elaborem uma analogia que acreditem ser melhor para explicar o fenômeno que a analogia chave-fechadura.

No fechamento das atividades, os grupos têm de escrever um parecer (questão 1, aula 10 do Anexo 3) no qual expressam e justificam sua decisão sobre qual dos compostos teria uma melhor atividade. Esse parecer é socializado com toda a turma.

3.3 Seleção e Caracterização da Amostra e Metodologia de Coleta de Dados

Para a realização desta pesquisa, optou-se por analisar como se deu o entendimento conceitual de apenas um dos trios. O grupo analisado foi chamado de grupo 1 (ou G1) e quando foi necessário nos referirmos ao outro grupo, este foi chamado de grupo 2 (ou G2).

Uma vez que G1 apresentou mais dificuldade de propor modelos próximos aos modelos curriculares durante o desenvolvimento das primeiras atividades, consideramos que a contribuição das atividades para evolução no entendimento conceitual desse grupo é mais evidente e, por isso, o escolhemos seus integrantes como sujeitos de nossa pesquisa.

Visando preservar a identidade das estudantes, conforme estabelecido no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 4), os nomes fictícios Cristina, Maria e Carla foram atribuídos às integrantes do G1 e quando foi necessário fazer menção à fala de qualquer estudante do grupo 2, estas foram denominados X, Y ou Z. E a professora é chamada “professora da turma” na descrição e análise dos resultados.

As integrantes de G1, Cristina, Maria e Carla, possuíam na época do desenvolvimento das atividades as idades de 20, 20 e 31 anos, respectivamente. As três ingressaram no curso de Licenciatura em Química no ano de 2015, sendo que Carla cursou quatro períodos do curso de Química Industrial de 2012 a 2014.

Foram planejadas 10 aulas de 50 minutos cada, correspondentes a 5 encontros, uma vez que cada encontro correspondia a duas aulas geminadas. Entretanto, devido às dificuldades das estudantes durante o processo de elaboração e reelaboração dos modelos e às discussões desencadeadas neste processo, foram utilizadas 18 aulas (nove encontros) para o desenvolvimento de toda a proposta.

Entre os motivos para essa dificuldade das estudantes, atribuímos a pouca experiência das mesmas com esse tipo de atividade, uma vez que, das seis alunas da turma, apenas duas relataram já ter tido uma experiência com atividade de modelagem. Segundo Grosslight *et al.* (1991), a modelagem é uma habilidade intelectual que é desenvolvida à medida em que os sujeitos tem a oportunidade de ter experiências com a mesma. Além disso, nem sempre as estudantes apresentavam os conhecimentos prévios esperados e era necessário o pesquisador

fazer intervenções, revisando conteúdos necessários para a fundamentação dos modelos propostos.

Antes de iniciar o desenvolvimento das atividades, foi passado o TCLE, no qual informamos aos sujeitos sobre os objetivos da pesquisa e seus possíveis riscos e benefícios. Solicitamos a autorização para a utilização dos dados coletados na pesquisa e sua divulgação científica e informamos que estes seriam analisados como parte do desenvolvimento do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) do pesquisador.

As aulas foram registradas em vídeo. A opção por esse tipo de registro se justifica em razão desta metodologia possibilitar a construção de dados mais fidedignos na tentativa de compreender os processos de ensino e aprendizagem, uma vez que os vídeos podem ser revistos quantas vezes forem necessárias na busca de evidências que sustentem as hipóteses. Durante uma observação direta do fenômeno e anotações por parte do pesquisador muitos dados importantes podem passar despercebidos (CARVALHO, 2006).

Para a realização das filmagens, utilizou-se duas filmadoras posicionadas em locais diferentes da sala: uma direcionada ao pesquisador e outra aos estudantes. Em certos momentos cada câmera foi posicionada em um grupo para acompanhar a discussão que ocorria entre os seus membros.

As atividades escritas no material do estudante (Anexo 3) também foram recolhidas para comporem o corpo de dados desta pesquisa. Isso foi realizado em observância às recomendações de Cohen, Manion e Morrison (2011), de que múltiplas fontes de dados contribuem para uma maior validade do estudo de caso, opção metodológica adotada na construção desta pesquisa e discutida na próxima seção.

3.4 Metodologia de Análise dos Dados

Nesta pesquisa, buscamos identificar, por meio da análise dos vídeos, momentos que evidenciassem o desenvolvimento das noções científicas pelas estudantes, conciliando com as evidências identificadas nas respostas aos questionamentos das atividades escritas e com os modelos propostos. A partir da descrição das aulas e da análise interpretativa das mesmas, elaborou-se um estudo de caso centrado no desenvolvimento do entendimento conceitual dos estudantes sobre os fatores que influenciam o processo de enovelamento de uma proteína e sobre como se dá a interação fármaco-enzima.

No estudo de caso procuramos investigar como a atividade de modelagem contribuiu para que os estudantes desenvolvessem conhecimentos sobre: (i) os fatores que influenciam o

enovelamento de uma proteína - as interações intramoleculares (entre os resíduos de aminoácidos que a compõe e as interações intermoleculares (interação da proteína com o meio biológico) -; e (ii) a relação entre o estabelecimento de interações intramoleculares com a energia da molécula.

Quanto à compreensão dos estudantes sobre como um fármaco inibe uma enzima, procuramos avaliar: (i) como os estudantes justificavam o processo de inibição; (ii) como a presença de um fármaco influenciaria na conformação da enzima; e (iii) de que forma a simulação computacional favoreceu que os estudantes compreendessem tais aspectos.

Na construção desse estudo de caso, procuramos fazer transcrições de trechos das em que ocorreram os principais momentos em que as estudantes manifestaram ideias associadas as noções científicas pesquisadas. Essas transcrições foram realizadas seguindo as orientações propostas por Carvalho (2006) com algumas adaptações. A autora recomenda que não se utilize pontuação que não seja reticências para indicar pausa. Optamos por utilizar outros sinais de pontuação, além de reticências, porque acreditamos que isso facilita a leitura dos trechos, e a sua compreensão.

Carvalho (2006) adverte que não é aconselhável que o pesquisador analise aulas lecionadas por ele mesmo, pois as descrições neste caso podem vir carregadas de informações que não dizem respeito ao que está sendo pesquisado. Por exemplo, o fato do pesquisador buscar justificar seus comportamentos durante o desenvolvimento das aulas.

Na pesquisa que realizamos, é importante ressaltar que o pesquisador não era o professor da turma, como mencionado na seção “O pesquisador, os pesquisados e o contexto de ensino”, o que minimiza possíveis vieses na condução da pesquisa, como aqueles relacionados a visões predeterminadas sobre os estudantes. No entanto, consideramos que ele atuou como “pesquisador participante”, porque participou de forma ativa dentro do contexto investigado.

Apesar disso, visando considerar essa advertência de Carvalho (2006), o pesquisador realizou um exercício consciente e tentativo de desconsiderar as sensações que motivaram determinadas tomadas de atitude ao longo do desenvolvimento das atividades.

A análise interpretativa das aulas foi discutida com as orientadoras deste trabalho em um processo de triangulação por meio de *diferentes analistas* (SILVERMAN, 1993 apud COHEN *et al.*, 2011), visando estabelecer consensos quanto a mesma.

As analogias elaboradas pelas estudantes foram analisadas e tiveram o mapeamento analógico, ou seja, as correspondências das relações de similaridade, tal como proposto por

Mozzer e Justi (2015). Esse mapeamento foi disposto em quadros, nos quais as setas duplas hachuradas representam comparação de atributos de objeto e as setas duplas pretas indicam as relações analógicas estabelecidas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta seção, os resultados são reportados e discutidos por encontro, ou seja, a cada duas aulas ministradas na disciplina Prática de Ensino de Química I. Nos encontros introdutórios (1 e 2), apresentamos uma descrição para familiarização do leitor com o contexto. Nos demais, além dessa contextualização, trouxemos a discussão dos elementos que nos permitiram evidenciar o estado de desenvolvimento da compreensão dos conceitos pelos estudantes e o papel desempenhado pelas ferramentas computacionais.

Encontro 1

No início do primeiro encontro as estudantes leram a reportagem e surgiram diferentes pontos de discussão sobre a mesma. Entre eles, o de que muitas pessoas têm receio de procurar tratamento para AIDS, por medo dos efeitos colaterais dos medicamentos ou de se exporem e sofrerem preconceito.

Um dos possíveis motivos que as estudantes consideraram ter contribuído para o aumento do número de casos de AIDS é a diminuição da prevenção, uma vez que, devido aos novos tratamentos, as pessoas que possuem o vírus conseguem viver com uma melhor qualidade de vida se comparada a alguns anos atrás.

A leitura do caso foi realizada pelo pesquisador e, em seguida, foi pedido as estudantes que levantassem hipóteses sobre possíveis maneiras de se decidir qual o melhor composto para combater o vírus HIV. Entre as diferentes hipóteses levantadas pelas estudantes estava a de comparar a estrutura dos compostos com a de outros que já eram utilizados para o tratamento da doença e a de investigar como esses compostos interagiriam com as enzimas do vírus.

Em seguida, o pesquisador forneceu alguns esclarecimentos referentes à diferença entre possuir o vírus HIV e estar com a doença AIDS e ao papel das diferentes proteínas que fazem parte da estrutura do patógeno. Para tais esclarecimentos, foi utilizada uma apresentação de PowerPoint com gráficos, representações do vírus e esquemas. As estudantes demonstraram engajamento nas discussões que se seguiram a essa apresentação, fazendo várias perguntas, como: “Por que nas primeiras horas após o contato com o vírus é possível curar a doença, mas depois não? ”; “É possível a pessoa se contaminar em contato com a urina? ”

Após a discussão dos aspectos gerais sobre a doença e sobre o vírus, foi solicitado as estudantes que respondessem o questionário que segue a apresentação do caso na atividade (vide aula 2 do Anexo 3), o qual fundamentaria as discussões do encontro seguinte.

Encontro 2

Antes de começar a discutir as respostas ao questionário, o pesquisador recapitulou o ciclo de reprodução do vírus, alegando que, ao ler as respostas das estudantes percebeu que algumas coisas não haviam ficado claras durante a apresentação do encontro anterior. Em específico, chamou a atenção para a função das enzimas transcriptase reversa, integrase e a protease viral.

Em seguida, como parte da discussão do questionário, foram abordadas as implicações da inibição das diferentes enzimas que fazem parte do vírus e o papel dos catalisadores nas reações químicas. Posteriormente, o pesquisador iniciou a explicação sobre o que eram proteínas e como estas eram formadas (vide detalhes no texto 1, aula 3 do Anexo 3), tirando as dúvidas das estudantes ao longo da explicação.

A cada dupla foi fornecida uma sequência de aminoácidos para que pudessem propor o modelo para o peptídeo. Foi solicitado as estudantes que elaborassem um modelo bidimensional (desenho) e tridimensional, usando os materiais disponibilizados.

O grupo elaborou o modelo para o peptídeo formado pela seguinte sequência Ile-Glu-Glu-Met-Ser (vide Figura 9), no qual a bolinha verde representa o grupo R da isoleucina, as marrons, grupos R do glutamato, a amarela, grupo R da metionina, a preta com pintas brancas, grupo R da serina, as pretas, átomos de carbono, as brancas, hidrogênios, as azuis, nitrogênios e as vermelhas, átomos de oxigênio.

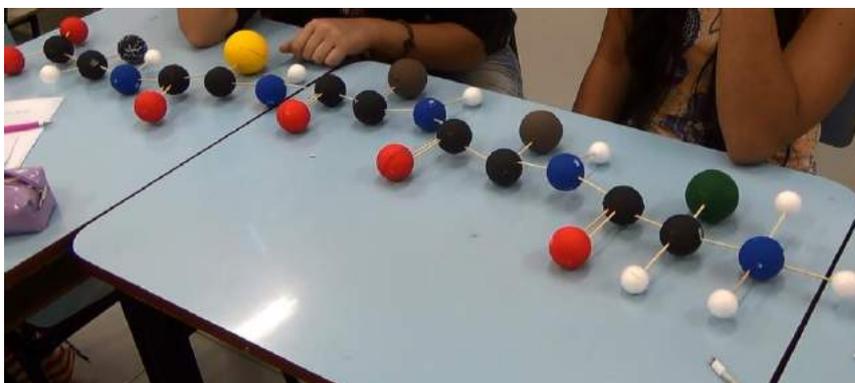


Figura 9: Representação das estudantes para o peptídeo Ile-Glu-Glu-Met-Ser.

Durante as discussões que se seguiram, as estudantes do grupo investigado destacaram o potencial da representação de diferenciar os grupos funcionais a partir das bolinhas de cores diferentes e o fato de essa ser uma melhor forma de representar do que a bidimensional, no papel. Elas apontaram também que o modelo de bolas e varetas permitia ter ideia da dimensão do peptídeo, reconhecendo, entretanto, a limitação de não conseguirem adequar a angulação dos átomos uns em relação aos outros na representação proposta.

Naquele momento, as estudantes ainda não haviam reconhecido que a representação proposta não contemplava os possíveis dobramentos no peptídeo que ocorriam em função das interações entre grupos de átomos. Apesar disso, explicaram que o modelo concreto fornecia uma melhor representação para a molécula que o modelo bidimensional, uma vez que por meio deste perceberam que alguns grupos representados próximos uns aos outros no desenho, deveriam ser afastados, devido à repulsão eletrostática. Percebe-se neste ponto do desenvolvimento das atividades, o primeiro indício de discussão sobre a conformação do peptídeo e sobre os fatores que a influenciam.

Encontro 3

No encontro seguinte, foi realizada uma revisão do que havia sido discutido no encontro anterior e, em seguida, o pesquisador informou que continuariam trabalhando com os modelos expressos através de bolas de isopor e palitos, solicitando as estudantes que levassem em consideração a Teoria de Repulsão dos Elétrons na Camada de Valência para, caso necessário, fazer as adequações necessárias ao modelo proposto (etapa de *teste* do modelo).

Em seguida, o pesquisador passou nos grupos fazendo questionamentos sobre as maneiras pelas quais as estudantes estavam representando a posição e a geometria dos átomos no modelo do peptídeo. Quando o pesquisador foi discutir o modelo expresso com as estudantes, questionou-as sobre o fato de alguns hidrogênios da cadeia principal terem sido omitidos. Isso conduziu à reformulação do modelo, com inclusão de tais hidrogênios e a consideração dos ângulos de ligação (figura 10).



Figura 10: Modelo reformulado levando em considerando os ângulos de ligação e o número de hidrogênios.

Até aquele momento as estudantes estavam trabalhando em duplas e os modelos apresentados nas figuras 9 e 10 foram elaborados pelas estudantes Cristina e Maria. Posteriormente, o pesquisador pediu que montassem a estrutura de um peptídeo formado por 15 resíduos de aminoácidos, ligando os modelos propostos para o peptídeo de cada dupla. Ao representar o modelo do peptídeo de toda a turma (figura 11) as estudantes representaram as moléculas de água que se formariam no processo sem nenhuma instrução específica do pesquisador neste sentido. Isso evidencia que elas compreenderam que a ligação peptídica envolve a formação de água.



Figura 11: Peptídeo formado a partir da ligação dos peptídeos de cada grupo. Destaque para a representação de uma das moléculas de água produzida no processo.

O pesquisador discutiu com as estudantes indagando-as sobre a conformação do peptídeo na proteína, esse diálogo está apresentado abaixo:

Pesquisador: *Vocês acreditam que o peptídeo estaria assim lá na proteína?*

Maria: *Não sei.*

Pesquisador: *Por que “não sei”?*

Maria: *Visualmente está muito estranho.*

Pesquisador: *Mas o que você acha que está estranho?*

Maria: *Não sei se é por causa do tamanho! Não condiz com a realidade, é claro! Mas, será que está assim? ((Olha para Cristina)).*

Pesquisador: *Tem mais alguma coisa, você acha? Alguém acha? Que é diferente?*

Maria: *Assim?* ((Faz um gesto abrindo os braços)).

Cristiane: *Reto assim?*

Pesquisador: *Estaria reto assim? O que vocês acham?*

O pesquisador esperou um tempo, porém o grupo não acrescentou mais informações. O fato de não responderem a última pergunta pode demonstrar que elas não tinham certeza se a estrutura seria linear ou não. Até aquele momento ainda não haviam mencionado as interações eletrostáticas atrativas (apenas as repulsivas) como fator importante de ser considerado na proposição de um modelo para conformação da molécula.

Quando a turma foi questionada se tiveram problema ao montar a estrutura do peptídeo usando as bolinhas, as estudantes responderam que uma forma mais simplificada de representar facilitaria a expressão dos modelos.

O pesquisador apresentou-lhes a possibilidade de expressarem o modelo usando pedaços de barbante ou cliques coloridos (momento 4, aula 3, Anexo 2). Para realização dessa tarefa, a turma foi novamente dividida, mas naquele momento, em dois grupos de três integrantes. Ambos os grupos optaram por trabalhar com os cliques. Também foi fornecida uma legenda que consta na última página do Anexo 3, a qual contém as cores que os estudantes deveriam utilizar para representar os diferentes átomos ou grupos.

Após a primeira expressão do modelo usando cliques, as estudantes movimentaram os mesmos de várias formas, propondo diferentes maneiras para como o peptídeo estaria na estrutura da proteína. Entretanto, essas maneiras foram apresentadas em forma de afirmativas sem nenhuma justificativa ou evidência que desse suporte às mesmas. Uma dessas representações pode ser vista na figura 12.



Figura 12: Modelo proposto pelas estudantes e expresso usando cliques.

O fato das estudantes movimentarem a representação sobre a mesa enquanto pensavam em qual seria a conformação adequada, evidencia que a etapa de expressão do modelo está intimamente associada à etapa de criação, pois tal como explicado por Gilbert e

Justi (2016) o ato de expressar um modelo pode levar a mudanças no modelo inicial, que por sua vez poderá ser expresso de outra forma. No caso das estudantes, estas parecem não possuir um modelo inicial bem estabelecido, pois não apresentaram evidências ou justificativas que sustentassem sua explicação. Isso evidencia de forma ainda mais clara a influência da expressão no processo de criação do modelo.

Dando continuidade às atividades, o pesquisador leu com o grupo a questão 1 da aula 4 (Anexo 3), que pedia para que considerassem um gráfico que representa a energia livre de uma proteína em função da conformação, trazendo a informação de que a conformação nativa de uma proteína é a de menor energia, ou seja, a mais estável. Foi solicitado, então, que representassem o peptídeo na configuração energeticamente mais favorável.

O grupo dialogou sobre as possíveis formas do peptídeo. Para Maria a estrutura seria linear pois, caso os peptídeos se dobrassem, poderia haver repulsão entre os grupos volumosos. Para as demais este não seria o caso, porém, como não tinham argumentos para contestar a ideia de Maria, discutiram entre si e validaram a proposição desta.

Quando indagadas pelo pesquisador, as estudantes explicaram que o peptídeo estaria em uma conformação linear como a da figura 13. A explicação encontrada nas folhas de respostas do grupo para a questão 1 da aula 4 (Anexo 3) foi a seguinte:

“O modelo que melhor representa a estrutura tridimensional para o peptídeo proposto é o linear, pois é a melhor forma que mantém um espaço ‘considerável’ entre os grupos, mas respeitando a geometria dos respectivos grupos. ”

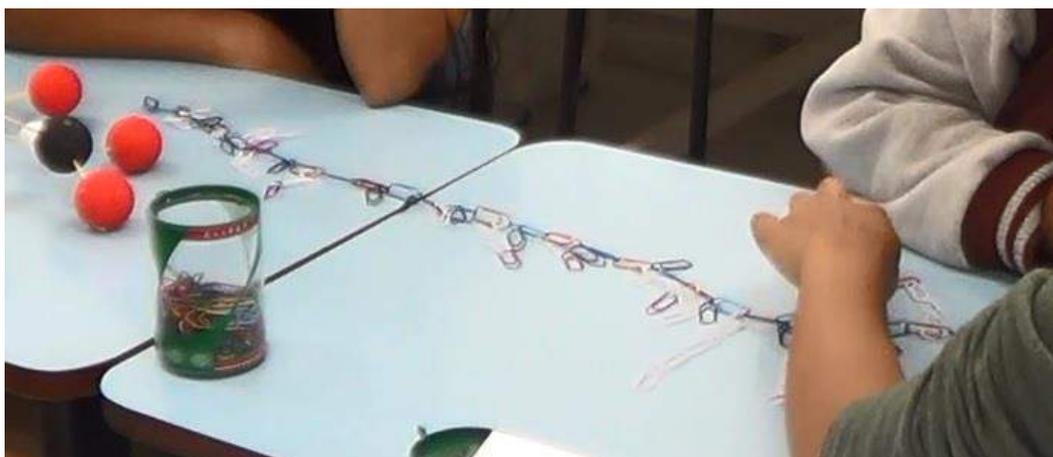


Figura 13: Modelo proposto para representar o peptídeo em sua configuração mais estável.

As estudantes destacaram que deveria haver um espaço entre os diferentes grupos da molécula. Essa ideia apresentada por elas evidencia que estas consideravam que a repulsão entre os diferentes grupos que compõem a molécula seria um fator importante para se pensar

na conformação do peptídeo. Estas já haviam manifestado tal explicação anteriormente, quando fizeram considerações entre o modelo concreto em relação ao modelo bidimensional.

Subsequentemente, as estudantes foram solicitadas a interpretar figuras de potenciais eletrostáticos dos aminoácidos presentes no peptídeo para testar se o modelo da figura 13 era adequado para representar a molécula (questão 2 da aula 4, Anexo 3). Foi explicado que as figuras forneciam evidências de que diferentes regiões da molécula possuíam diferentes densidades eletrônicas e, por isso, seriam carregadas parcialmente negativa ou positivamente.

O pesquisador explicou que através dos mapas era possível perceber quais regiões do peptídeo tenderiam a ter cargas parciais negativas e quais tenderiam a ter cargas positivas, com o objetivo de que elas começassem a cogitar a ideia de que tais regiões poderiam interagir entre si. Entretanto, a ideia de que o impedimento estérico dificultaria o dobramento do peptídeo era muito plausível para as estudantes, as quais manifestaram verbalmente tal ideia durante a discussão.

Diante disso, o pesquisador esclareceu que esse deveria ser um fator a ser levado em consideração, mas que o que determinaria o dobramento ou não da estrutura seria a competição entre as forças repulsivas e as atrativas. Ele finalizou o encontro solicitando que as estudantes pensassem, a partir das figuras dos potenciais eletrostáticos dos resíduos de aminoácidos, como seria a estrutura do peptídeo.

Encontro 4

Como de praxe, o pesquisador deu início ao encontro 4 com uma revisão sobre o que havia sido discutido nos encontros anteriores, lembrando o objetivo geral das atividades de modelagem que estavam vivenciando e o motivo da modelagem do peptídeo. Diante da dificuldade manifestada pelas estudantes em utilizar os dados dos mapas de potencial para reformular o modelo, o pesquisador forneceu um exemplo de uma possível interação intramolecular de hidrogênio que poderia ocorrer. Para isso, ele transitou entre as diferentes formas de expressão concreta do modelo, com clipes e com bolinhas, chamando a atenção das mesmas para os atributos representados e para as limitações da utilização desses diferentes materiais.

Quando o pesquisador indagou as estudantes sobre o significado de conformação de menor energia, elas não souberam responder. A professora da turma, então, entrevistou, pedindo que refletissem sobre o diagrama de poço potencial. O pesquisador representou-o no quadro e

relembrou com a turma a diminuição da energia do sistema na formação da ligação química, como resultado do equilíbrio de forças atrativas e repulsivas.

Em seguida, foi solicitado às estudantes que levassem em consideração essas ideias na formulação de uma explicação para as interações entre as partículas em seus modelos. As estudantes reformularam o modelo (vide figura 14) e justificaram essa ação da seguinte maneira:

“Foi necessário fazer alterações no modelo proposto inicialmente, pois o grupo interpretou que a geometria da molécula seria linear, mas ao analisar o modelo proposto, foi possível interpretar que na molécula existem regiões que são carregadas negativamente e outras positivamente, existindo interação entre elas, fazendo com que a molécula se dobre em algumas partes. Sendo assim, a geometria da molécula não é linear. Ela irá assumir geometria que favoreça a maior estabilidade. ”

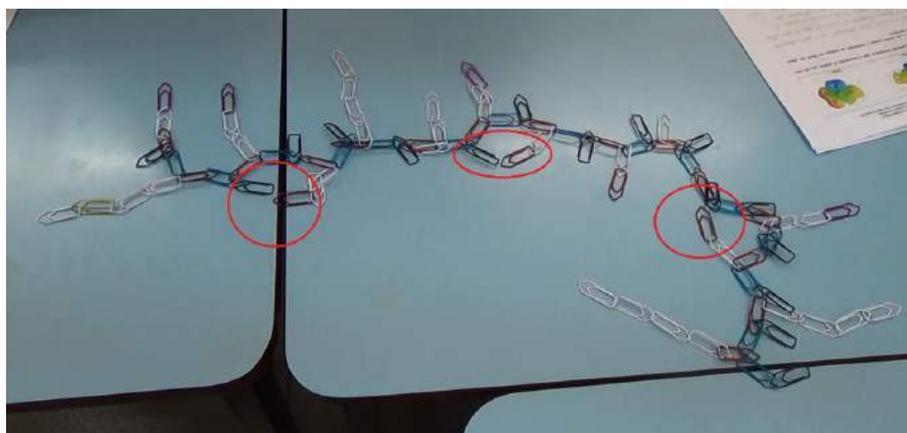


Figura 14: Modelo reformulado após a interpretação de mapas de potenciais eletrostáticos.

No modelo da figura 14 as estudantes representaram algumas interações de hidrogênio entre alguns resíduos de aminoácidos. Os cliques pretos representam átomos de hidrogênio. Estes estão ligados a cliques azuis, que representam nitrogênio e estão interagindo com oxigênios dos grupos carboxi que são representados pelos cliques vermelhos. As interações intramoleculares representadas foram do tipo ligação de hidrogênio, estabelecidas entre os oxigênios (do grupo funcional carboxi) dos resíduos de aspartato e hidrogênios ligados a nitrogênios de função amida.

Percebe-se um certo progresso no entendimento conceitual do grupo, pois as estudantes passaram a considerar possíveis interações intramoleculares (do tipo ligação de hidrogênio, no caso), devido ao fato de terem que adequar o modelo para que esse explicasse como a existência de regiões positiva e negativamente carregadas influenciariam na estrutura da molécula. Neste sentido pode-se notar, como aponta Justi (2006), que as evidências fornecidas pelo pesquisador sobre a existências de regiões com diferentes densidades

eletrônicas foram fundamentais para que o grupo reformulasse o modelo, porque possibilitaram que as estudantes refletissem sobre as incoerências de sua representação linear.

Em seguida, o pesquisador promoveu um momento de socialização dos modelos propostos, pedindo que cada grupo explicasse sua proposição para os demais. O modelo proposto pelo grupo 2 pode ser visto na figura 15.

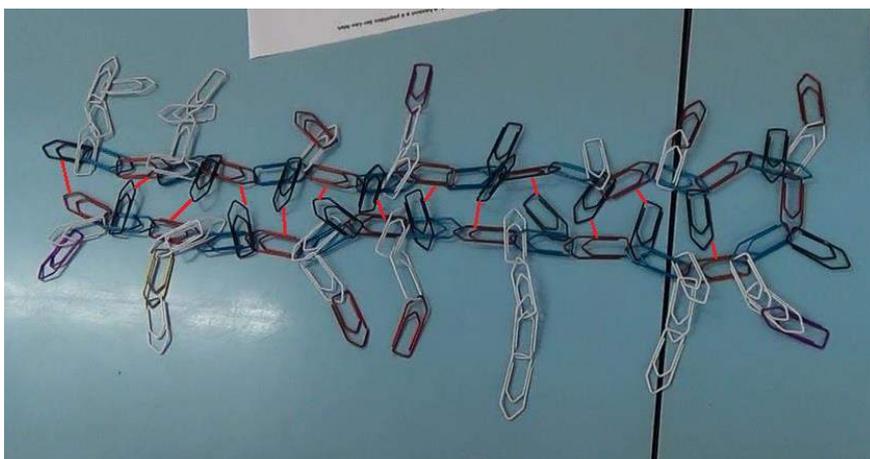


Figura 15: Modelo expresso pelo grupo 2 após a interpretação de mapas de potenciais eletrostáticos.

As estudantes do grupo 2 representaram os hidrogênios das funções amidas interagindo com os oxigênios carbonílicos por meio de interações de hidrogênio. Na figura 15, linhas vermelhas foram desenhadas sobre a figura para evidenciar a interação entre o oxigênio (clipe vermelho-alaranjado) e o hidrogênio (clipe preto). O modelo proposto por elas é semelhante uma estrutura secundária chamada de folhas β (NELSON; COX, 2014), exceto pelo fato de que nem todos os hidrogênios e oxigênios (da cadeia principal) interagem entre si, devido à geometria dos átomos.

Os integrantes do grupo 1 discordaram inicialmente desse modelo, considerando que não seria possível que os hidrogênios interagissem com o oxigênio da carbonila, mas sem nenhuma evidência para tal afirmativa. O pesquisador pediu, então, às integrantes do grupo 2 que justificassem sua proposição. Elas explicaram que a partir dos mapas de potenciais eletrostáticos era possível inferir que os hidrogênios ligados aos nitrogênios seriam parcialmente carregados positivamente e os oxigênios carbonílicos, carregados negativamente. Essa diferença de sinal das cargas justificaria, as interações atrativas. As integrantes do grupo 1 passam a reconhecer o modelo de G2 como possível.

O pesquisador iniciou uma nova *etapa de testes* dos modelos, em que as estudantes deveriam levar em conta a tabela com os pontos de fusão, solubilidade e classificação dos aminoácidos (questão 1, aula 5, Anexo 3). Naquele momento foram realizados

questionamentos no sentido de estimulá-las a pensar sobre os grupos que tenderiam a melhor interagir com a água do meio e sobre como tais interações poderiam influenciar na conformação do peptídeo.

Diante da dificuldade manifestada pelas estudantes de compreender de que forma os dados sobre as propriedades físicas disponibilizados as ajudariam a compreender a conformação adotada pelo peptídeo, o pesquisador exemplificou a formação das micelas de sabão. Ele o fez para explicar como grupos apolares tenderiam a se agrupar de forma a não interagirem com o meio aquoso.

O pesquisador questionou o modelo proposto pelas estudantes, a partir do qual elas expressaram a ideia de que grupos R apolares de resíduos de aminoácidos não tenderiam a ficar próximos, pois haveria repulsão entre eles. Ele lembrou que, quando água e óleo são misturados, as moléculas de água tenderiam a fazer interações de hidrogênio entre si, enquanto as moléculas de óleo interagiriam entre si por meio de interações de dispersão de London. Esclareceu que essa diferença na natureza das interações contribuiria para que o óleo não se solubilizasse em água e finalizou a aula explicando como ocorreriam as interações do tipo dispersão de London.

Encontro 5

Nos momentos iniciais as estudantes deram continuidade à reformulação dos modelos a partir dos dados fornecidos pelo quadro de propriedades físicas dos aminoácidos, no qual encontra-se a solubilidade em água, o ponto de fusão e a classificação para os vinte resíduos de aminoácidos comuns (questão 1, aula 5, Anexo 3).

No modelo do grupo analisado (vide figura 16), as estudantes representaram dois grupos R dos resíduos de aminoácidos interagindo entre si por forças de dispersão de London, algumas ligações de hidrogênio intramoleculares e afirmaram que a água realizava algumas interações de hidrogênio com o peptídeo.

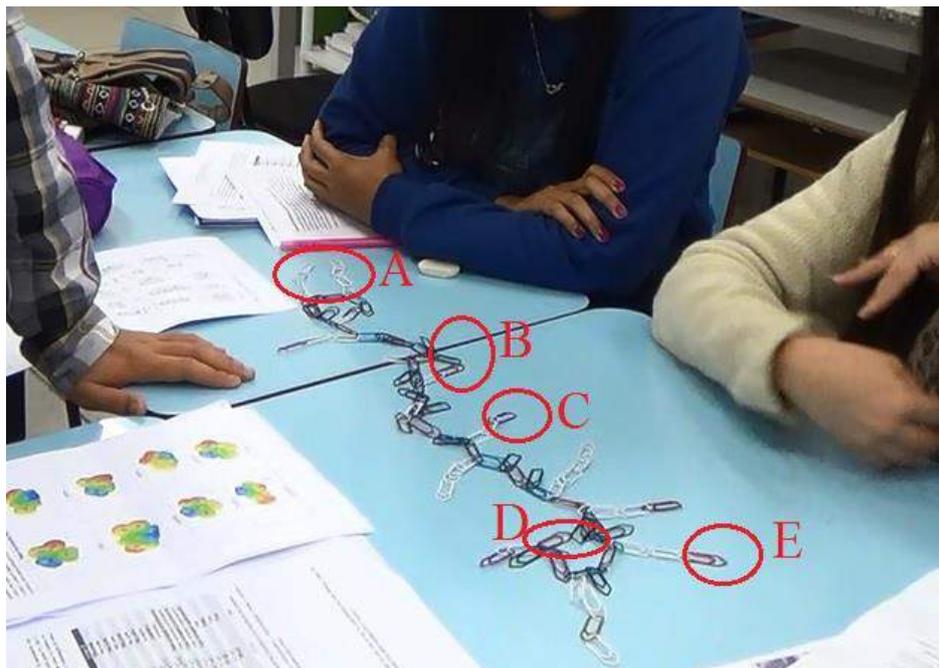


Figura 16: Modelo reformulado a partir da análise de algumas propriedades físico-químicas dos aminoácidos.

As interações mencionadas por G1 encontram-se destacadas com círculos vermelhos na figura 16. O círculo associado à letra A representa os dois resíduos de aminoácidos de cadeia hidrofóbica interagindo entre si; B e D, interações do tipo ligação de hidrogênio intramolecular; C e E, sítios disponíveis para interagir com a água por meio de interações do tipo ligação de hidrogênio.

As modificações propostas pelo grupo em relação ao modelo da figura 14, foi que elas procuraram deixar os resíduos de aminoácidos com cadeia lateral apolar próximos entre si, representado pelo círculo A na figura 16. Além disso, quando explicaram este modelo mencionaram que alguns grupos, como os carboxilatos dos resíduos de aspartato (círculos C e E na figura 16), poderiam interagir com a água, solvente no meio biológico. Segundo elas, isso ocorreria por meio de interações do tipo ligação de hidrogênio entre o oxigênio do grupo carboxilato e o hidrogênio da molécula de água.

Por isso, pode-se inferir que as discussões do encontro anterior, bem como os dados fornecidos foram importantes para que as estudantes passassem a reconhecer a influência das interações do peptídeo com a água como algo importante a ser levado em conta para se avaliar a conformação do peptídeo. Isso representa um avanço em relação ao modelo proposto anteriormente e portanto, no entendimento, uma vez que as interações com o meio é um importante fator que influencia na conformação adotada por uma proteína (VOET; VOET; PRATT, 2016).

Em seguida, o pesquisador discutiu com o grupo o significado de uma conformação de menor energia, como ilustra o diálogo:

Pesquisador: *Como essas interações com o meio ou da molécula com ela mesma vão levar a uma conformação energeticamente mais estável?*

Carla: *Interação?*

Pesquisador: *É.*

Maria: *Aí, porque não tem como... vai ter água lá no meio. Querendo ou não, vai reagir.*

Pesquisador: *Reagir?*

Maria: *Vai interagir.*

Carla: *Interagir.*

Maria: *Aí, no caso, vai ser...*

Carla: *Vai ocorrer interação de hidrogênio.*

Pesquisador: *Mas por que que isso é estável?*

Maria: *Porque a molécula... poderíamos dizer...*

Carla: *A interação de hidrogênio era mais forte.*

Maria: *Não. Não é por causa disso não. É porque...*

Carla: *É porque é estável.*

Pesquisador: *Estável por quê?*

Maria: *Porque vai estar com seus octetos completos.*

Pesquisador: *Mas isso influencia na interação?*

Maria: *Não.*

Carla: *A eletronegatividade dos...*

Pesquisador: *Vocês lembram que a gente discutiu na última aula o diagrama de poço potencial? ((As estudantes acenam com a cabeça, em sinal afirmativo)). O que o diagrama de poço potencial trazia de informação?*

Maria: *Que vai existir... Uma certa energia a formação...*

Pesquisador: *De interações?*

Maria: *É. De interações.*

Pesquisador: *Mas essa energia... Se os grupos estão muito longe... sei lá, tem um grupo aqui com uma carga positiva e o outro aqui com a carga negativa ((Faz gestos com a mão para representar os grupos)). Se ele está muito longe?*

Carla: *A energia é...*

Maria: *A energia é maior.*

Pesquisador: *É maior ou menor?*

Carla: *É menor. É menor!*

Pesquisador: *Então o que vai acontecer?*

Carla: *É menos estável.*

Maria: *Porque a energia...*

Carla: *A não! É mais estável. Energia menor...*

Maria: *Não gente...*

Pesquisador: *A energia é maior ou menor? ((Permanece com as mãos afastadas)).*

Carla: *É menor.*

Pesquisador: *Se ele estiver longe?*

Maria: *Para mim é maior.*

Pesquisador: *Vocês querem que relembre o diagrama?*

Carla: *Porque as cargas tendem a se aproximar. E o estado de menor energia é o mais favorável. Certo?*

Maria: *Deixa a molécula mais estável. Elas vão levar a... um... uma conformação de melhor estabilidade.*

Pesquisador: *Que é quando?*

Maria: *A molécula possui menor energia.*

Pesquisador: *Menor energia. Mas o que acontece nela quando ela possui a menor energia?*

Maria: *Ela vai fazer as possíveis interações tanto intra quanto inter ((molecular)).*

Podemos observar no início desse diálogo que a estudante Maria demonstra uma certa confusão entre os termos “reagir” e “interagir”. Além disso, outro fato que chama a atenção é que Maria, em uma de suas proposições sobre a causa da estabilização da molécula, mencionou: “*Porque vai estar com seus octetos completos*”. É interessante notar que, por mais que não estivesse sendo discutido o tema ligações químicas de forma direta, ela associou estabilidade à regra do octeto. Esse resultado corrobora a discussão de Mortimer, Mol e Duarte (1994), que afirmam que há uma crença na regra do octeto como uma “panaceia explicativa”, revelando seu caráter de dogma de fé, distante de um procedimento racional de alguém que aprende uma “ciência”. Isso porque, em lugar de pensar cientificamente sobre os fatos, é comum os estudantes utilizarem tal regra para justificar a estabilidade da formação de uma ligação química.

Pode-se notar que, os constantes questionamentos do pesquisador e o recurso gestual utilizado por ele de expressar o modelo de formação de interação com o movimento das mãos para que as estudantes recordassem o diagrama de poço potencial, foi importante para que as estudantes passassem a reconhecer que a formação das interações tanto intra quanto intermolecular seriam fundamentais para que a molécula adotasse uma conformação de menor energia.

Na sequência, o pesquisador solicitou aos grupos que pensassem, sem se ater às especificidades de cada fármaco, de que maneira estes poderiam ser utilizados para inibir a atividade da HIV-1 protease. Isso fomentou uma discussão sobre a função da enzima, ilustrada pelo trecho que se segue:

Maria: *A protease é a... a que quebra?*

Pesquisador: *A que quebra, a proteína... De que forma vocês acham que o fármaco vai atuar aí?*

Maria: *Então! Ele teria que atuar de alguma forma que...*

Carla: *Fornecesse energia para quebrar...*

Maria: Não. Porque não pode quebrar. Porque se quebrar vai ter vírus... vai tornar vírus ativo. Quando a proteína é grande o vírus fica inativo, né?

Pesquisador: Isso. Porque o vírus... ele insere o DNA dele na célula humana e a célula começa a produzir proteínas para fazer novos vírus. Só que essas proteínas que são produzidas, elas não têm função. São proteínas muito longas e que não tem função. Então, a protease vem e quebra essa proteína em proteínas funcionais. Porque para uma proteína ter uma função ela tem que ter uma conformação específica e ser formada por uma sequência específica de aminoácidos. Então, se você tem uma proteína que não tem... que não é a proteína que ele precisa... porque no caso ela tem muito mais aminoácidos e ela não vai se dobrar de uma determinada forma que ela precisaria se dobrar, isso torna a proteína inútil. Então, a protease...

Maria: E o que que acontece com essas proteínas?

Pesquisador: Como assim, essas proteínas?

Maria: Inúteis.

Pesquisador: Elas não servem para o vírus, certo?

Maria: Mas não faz nada?

Pesquisador: Não.

Maria: Então teria que... Agir de alguma forma que...

Pesquisador: Vocês têm que pensar que ele tem que agir de alguma forma na enzima protease. O que vocês têm aqui é um pedaço da protease ((aponta para o modelo do peptídeo)). De que forma que vocês acham que o fármaco, por exemplo, atuaria sobre este pedaço, de modo que isso levasse a impedir o funcionamento?

Maria: Isso aqui é a protease? ((Aponta para o peptídeo))

Pesquisador: Um pedaço. Essa sequência de aminoácidos é um trecho. Porque ela tem 198 aminoácidos. Aí não dava para vocês ficarem manuseando uma coisa muito longa.

Maria: Tá!

Pesquisador: Aí, a gente pegou um pedaço.

Maria: É essa protease que vai quebrar a proteína...

Pesquisador: Isso.

Maria: Para tornar o vírus ativo... a proteína ativa.

Pesquisador: As proteínas que o vírus precisa para ele desenvolver.

Carla: Então...

Maria: Então, essa protease ela não pode... Porque para ela quebrar a proteína. Ela tem que ter algum tipo de interação com a proteína.

Pesquisador: Vocês tocaram em um assunto interessante. Podem ir pensando aí... ((O pesquisador vai para frente da sala)).

No diálogo acima, o pesquisador lembrou as estudantes que a protease viral era responsável por quebrar um polipeptídeo dando origem às proteínas funcionais do vírus HIV. Em seguida discutiu com elas que o peptídeo que estavam trabalhando é parte da HIV-1 protease e solicitou que as estudantes pensassem de que forma o fármaco poderia atuar sobre o mesmo. Nota-se na última fala de Maria que ela começou a associar atividade da enzima

com interação. Em seguida, o pesquisador sugeriu que pensassem um pouco mais a respeito do assunto.

Esse diálogo evidencia como as experiências com o alvo são fundamentais no processo de modelagem, pois as estudantes, a partir da reflexão sobre a função da enzima, começaram a associar essa função ao seu modo de atuação, ou seja, a compreensão do papel da enzima levou as estudantes a pensar em um modelo para explicar como estas atuavam sobre o seu substrato. Isso realça o apontamento de Justi (2006), de que as experiências com o alvo, as quais podem advir de informações a que os estudantes têm acesso, permitem que eles reflitam sobre a entidade modelada no processo de criação do modelo.

Os grupos foram solicitados a apresentar suas hipóteses explicativas para a inibição da atividade da HIV-1 protease. A ideia de G1 sobre a atuação do fármaco através de interações intermoleculares com a enzima ainda não estava muito clara, mas foi construída no momento em que foi apresentada para turma, como ilustra o trecho:

Maria: *Por que essa protease, querendo ou não, ela vai quebrar a proteína. Então... O fármaco tem que agir na protease... interagir com a protease, tornando ela... (Ela não pode fazer isso)...*

Pesquisador: *Tornando ela?*

Maria: *Que...*

Pesquisador: *Inativa?*

Maria: *Isso! Aí, ela não seria capaz de quebrar a proteína...*

Pesquisador: *Mas como que você acha que ocorreria essa interação? No caso aqui, o que as meninas estão propondo é uma reação química. Certo?*

Maria: *Anham!*

Pesquisador: *O que as meninas ((se refere às integrantes do outro grupo)) falaram é o seguinte: você vai ter o fármaco e ele vai quebrar uma ligação. O fármaco, para ele quebrar uma ligação, ele tem que fazer ocorrer uma reação química. Certo? A ideia suas é, também, a ideia de que ocorra uma reação química? Entre o fármaco...*

Maria: *Não. Seria uma interação.*

Pesquisador: *Interação. Então a ideia suas...*

Maria: *Não quebraria. ((Se refere ao fato de o fármaco não quebrar nenhuma ligação da proteína por meio de reação química)).*

Pesquisador: *Você tem lá a protease, o fármaco vem e interage. Só que, como o fármaco está interagindo, o que acontece?*

Maria: *Vai tornar a protease inativa.*

Pesquisador: *Por quê?*

Maria: *Porque a interação que o fármaco vai fazer com a protease depois não vai ser... uma interação que a protease poderia fazer com as proteínas.*

Pesquisador: *Como assim?*

Maria: *Porque vamos supor: X é o fármaco e a protease é o I. Aí o X vai interagir com a protease ((Aponta para o desenho que estava no quadro)).*

Pesquisador: *Tá interagindo.* ((Desenha no quadro uma linha pontilhada entre o X e o D)).

Maria: *Isso. Aí, essa interação que acontece do fármaco com a protease... quando fosse... quando a protease fosse quebrar a proteína não poderia acontecer essa interação da protease com a proteína. Aí não quebraria a proteína.*

Pesquisador: *Ah tá. Então você está falando que se a proteína chegar aqui ((O pesquisador desenha no quadro)), a protease... éh;; não consegue quebrar a proteína, porque o fármaco está aqui interagindo com ela...*

Maria: *Isso! Por causa da interação do fármaco com a protease.*

Inicialmente as estudantes propuseram que o fármaco atuaria sobre a enzima por meio de interações. Indagadas sobre como essa interação tornaria a enzima HIV-1 protease inativa, Maria expressou verbalmente o modelo do grupo. Esse diálogo que foi a socialização do modelo, expresso no modo verbal, foi importante para que as estudantes compreendessem que a interação entre o fármaco e a enzima impediria a enzima de interagir com seu substrato. À medida em que a discussão ocorreu, a estudante Maria foi adicionando elementos ao modelo, de forma a torná-lo progressivamente mais coerente com o alvo (conceito científico), sendo tal processo de *accretion* importante para a evolução de um modelo (CLEMENT, 1989).

Embora tenham sido propostos dois modelos - o do grupo 1 de interações fármaco-enzima e o do G2 de reações químicas entre estes - e existirem fármacos comercializados que atuam de ambas as formas, o pesquisador esclareceu que focariam na inibição de enzimas através de interações, devido ao objetivo da atividade de estudar os inibidores reversíveis (competitivos), ou seja, aqueles que competem com o substrato pelo sítio ativo da enzima.

Em seguida, o pesquisador solicitou que cada grupo criasse um modelo para representar como o composto A (questão 1 da aula 6, Anexo 3) poderia atuar sobre a enzima de modo a dificultar o seu funcionamento, conforme as discussões precedentes.

No momento em que o pesquisador passou nos grupos para auxiliar as estudantes no processo de criação, o grupo pesquisado expressou sua dúvida sobre qual seria a interação mais favorável: a de um hidrogênio ligado a um carbono interagindo com o grupo carboxi (a qual elas não sabiam se era possível ser estabelecida) ou a interação entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio. Ao expressar sua dúvida as estudantes expressaram também, a partir da primeira possibilidade de interação que apresentaram, a concepção alternativa de que existe ligação de hidrogênio em todas as moléculas que possuem hidrogênio (GALAGOVYK *et al.*, 2009 apud MIRANDA *et al.*, 2017). Discussões com o pesquisador foram estabelecidas no sentido de auxiliar no entendimento da diferença de eletronegatividade entre os átomos,

necessária à formação de cargas parciais negativas e positivas que possibilitam as interações eletrostáticas entre os grupos.

As estudantes propuseram um modelo no qual pensaram em duas interações entre o composto A e o peptídeo. Ambas ocorreriam entre hidrogênios ligados a nitrogênios do composto A e os grupos carboxi dos resíduos de aspartato do peptídeo. O modelo encontra-se na figura 17, onde essas interações foram destacadas com círculos vermelhos.



Figura 17: Modelo da interação do composto A com o peptídeo.

Ao contrário do outro grupo, ao proporem o modelo de interação entre o composto e o peptídeo, o grupo analisado não propôs mudanças conformacionais no peptídeo. Diante dessa divergência entre os dois grupos, o pesquisador pediu, então, que os grupos socializassem seus modelos.

Em discordância com o modelo que havia sido proposto pelo outro grupo, as integrantes do G1 acreditavam que as interações que já haviam sido estabelecidas para que o peptídeo assumisse determinada conformação não seriam rompidas para o estabelecimento de interações com o fármaco, pois, para elas, este interagiria com a enzima nos sítios onde fosse possível. Isso pode ser observado na comparação da figura 16 com a figura 17.

Maria justificou a proposição do modelo da figura 17 da seguinte maneira:

Maria: *O Diego, posso falar uma coisa?*

Pesquisador: *Pode falar.*

Maria: *Sabe por que eu acho que ele não muda ((Se referindo a alteração na conformação do peptídeo))? Porque a gente já propôs um modelo em que ele está estável.*

Pesquisador: *Em que ele está estável...*

Maria: *Eu não acredito que o fármaco... Entendeu?*

Pesquisador: *Mas ele está estável naquele meio.*

Maria: *Sim. E aí tem a água aqui* ((Faz gesto mostrando que haveria água ao redor do peptídeo)).

Pesquisador: *Mas se você mudar o meio?*

Maria: *Sim. Mas aí acho que a energia seja maior. Desfazer interações aqui* ((Mostra os cliques que representam interações intramoleculares)).

Como esse episódio evidencia, as estudantes não consideravam que a presença do inibidor poderia causar mudança conformacional no peptídeo, devido ao fato de já terem proposto um modelo para o mesmo no estado de menor energia. Assim, desconsideravam que a presença do fármaco poderia alterar a energia do sistema para um estado mais estável. Essa ideia é incoerente, pois a interação de uma proteína com o ligante está associada à uma mudança de conformação da proteína e do composto, que torna o sítio de ligação mais complementar ao ligante, permitindo uma interação mais intensa (NELSON; COX, 2014).

Encontro 6

A aula foi iniciada com as estudantes recapitulando com o pesquisador o modelo da figura 17. A partir disso, o pesquisador fez uma revisão sobre forças intermoleculares alegando que as estudantes não estavam utilizando tais conceitos nos momentos em que iam explicar os modelos expressos. Explicou sobre a importância da utilização destes conceitos para fornecer justificativas que apoiassem suas ideias. A professora da turma completou, destacando a importância da argumentação no processo de socialização dos modelos.

Em seguida, o pesquisador pediu que cada grupo propusesse um modelo para representar a interação do composto B com o peptídeo. As integrantes de G1 elaboraram o modelo que pode ser visto na figura 18.

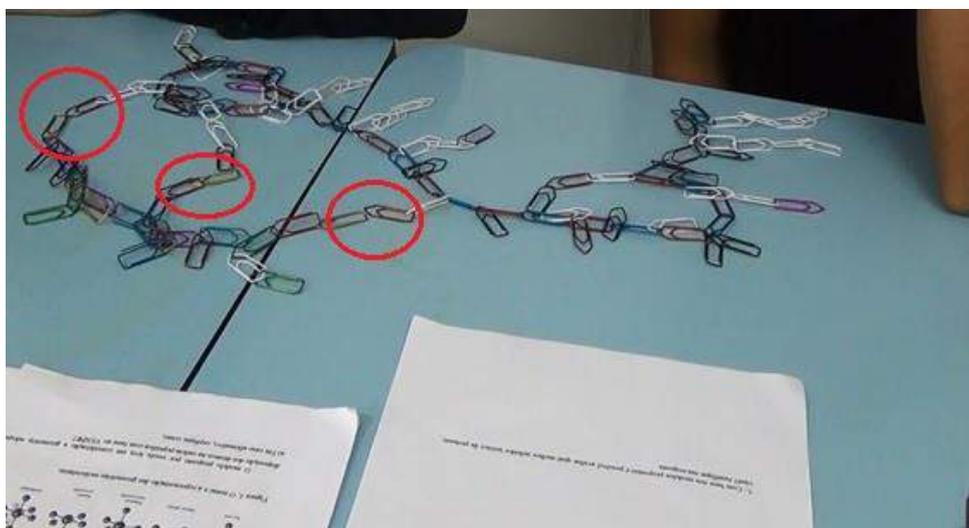


Figura 18: Modelo da interação do composto B com o peptídeo.

No modelo da figura 18 as interações mencionadas pelas estudantes foram destacadas com círculos vermelhos. Os cliques dourados representam átomos de hidrogênios ligados a um átomo eletronegativo, sendo que estes estão interagindo com oxigênio representado por cliques vermelho-alaranjado.

As estudantes explicaram o que as levou a propor o modelo de tal forma. Trechos dessa discussão são apresentados na transcrição a seguir:

Maria: *Primeiro a gente fez a geometria da molécula do peptídeo, de forma que ela... através das evidências que a gente teve do mapa de potencial eletrostático... de forma que ela ficaria mais estável.*

Pesquisador: *Que forma seria essa?*

Maria: *Que ela tivesse menor energia. Aí...*

Pesquisador: *Isso seria como?*

Maria: *Quando ela faz as interações que são mais acessíveis.*

Pesquisador: *As interações mais favoráveis?*

Maria: *É.*

Pesquisador: *Tá ok... E aí? Continue...*

Maria: *Aí, depois foi a água... a questão da solubilidade...*

Pesquisador: *Aí, vocês mudaram a conformação.*

Maria: *Nós mudamos a conformação por causa da interação da água com alguns grupos. ((Cristina põe a mão sobre dois resíduos de aminoácidos que representam grupos R hidrofóbicos)). E que alguns grupos que estariam mais próximos por causa daquela... como é que chama? Da questão daquela parede! Como que eu explico isso?*

Pesquisador: *Você fala desses grupos apolares. ((O pesquisador aponta para os grupos no modelo das estudantes)).*

Maria: *Isso.*

Pesquisador: *O que tem eles?*

Maria: *Eles ficam mais próximos.*

Pesquisador: *Próximos de quê?*

Cristina: *Uns dos outros.*

Maria: *Uns dos outros.*

Pesquisador: *Um do outro. Tá! Que é esse aqui? ((Aponta para o modelo das estudantes))*

Maria: *Isso. ((Clipes que representam os resíduos de aminoácidos com grupos R hidrofóbicos))*

Cristina: *Isso.*

Pesquisador: *Devido a ser mais favorável que ele interaja com ele mesmo?*

Maria: *Isso.*

Pesquisador: *Por quê?*

Maria: *Por causa da água... em meio aquoso. Foi aquele negócio que o Diego explicou. ((Se referindo sobre as discussões que ocorreram sobre a tabela de propriedades físicas dos aminoácidos)).*

Cristina: *((Risos)). Você escreveu aqui óh;; ((Cristina procura uma folha)).*

Pesquisador: *Tem a ver com as interações intermoleculares. Que tipo de interação ele vai fazer?*

Maria: *Forças de London.*

Pesquisador: *Forças de London, ele com ele.*

Maria: *A tá!*

Pesquisador: *A questão é: será que compensa para uma molécula de água... para uma molécula de água interagir com ele ((Se referindo aos grupos apolares do peptídeo)). Ela tem que deixar de interagir com outra molécula de água. Certo? Você tem lá duas moléculas de água, por exemplo. Uma está interagindo com a outra. Elas interagem por ligações de hidrogênio. Então, tem uma carga parcial no oxigênio negativa e uma carga parcial positiva nos hidrogênios. A água está interagindo com ela. A água poderia interagir aí. ((aponta para os grupos apolares)). Mas para que ela interagisse aí, ela teria de deixar de interagir com outra água. Neste caso, seria desfavorável. Porque a interação água com água...*

Maria: *É mais forte.*

Pesquisador: *Por que ela é mais forte ela não deixa de interagir para poder interagir aí.*

Maria: *Anham! Os outros grupos a gente deixou do jeito que estava.*

Pesquisador: *Mas vocês falaram que a água iria influenciar. Falaram?*

Maria: *É, mas só nesses grupos aqui. ((Aponta para os grupos apolares)).*

Pesquisador: *Mas de que forma? De que forma a água poderia influenciar?*

Maria: *Porque a gente tinha colocado os grupos afastados.*

Pesquisador: *Certo. Mas no resto do modelo eu lembro que vocês falaram que a água poderia fazer outras interações.*

Maria: *Uai com os oxigênios.*

Neste trecho, as estudantes relataram como os diferentes *testes* (aqueles em que tiveram de considerar a geometria dos grupos, o que tiveram de analisar mapas de potencial eletrostático para pensar nas interações intramoleculares e a consideração dos dados da tabela de propriedades para compreender a interação com o meio) contribuíram para que elas propusessem reformulações no modelo. Durante a discussão com o pesquisador, elas evidenciaram compreender que o estabelecimento de interações favoráveis leva o peptídeo a assumir determinada conformação, que coincide com a de menor energia.

Percebe-se que, para que as estudantes elaborassem explicações mais profundas como essa, eram necessários constantes questionamentos por parte do pesquisador no sentido de solicitar que explicitassem e explicassem suas ideias. De acordo com Andrade, Mozzer e Oliveira (2017), tais questionamentos contribuem de maneira significativa para a elaboração de significados cada vez mais coerentes com as noções científicas em atividades dessa natureza.

As estudantes prosseguiram a discussão com o objetivo de justificar o porquê de um peptídeo não mudar sua conformação na interação com o fármaco:

Maria: *Aí quando eu coloco o composto... a gente acredita que o peptídeo não vai mudar de geometria.*

Pesquisador: *Por quê?*

Maria: *Porque a gente... éh;; A interação que acontece entre ele não... Me ajuda Cristina!*

Cristina: *A interação aqui é oxigênio-hidrogênio ((Aponta para dois cliques que representam uma interação intramolecular do peptídeo)). E é a mesma daqui. ((Aponta para dois cliques que representam interação do peptídeo com o composto)).*

Pesquisador: *É a mesma daí!*

Cristina: *Aí, a gente colocou os hidrogênios que estão mais afastados para interagir com os oxigênios do peptídeo. E a gente viu que isso não ia afetar a geometria ((conformação do peptídeo)).*

Pesquisador: *Mas eu vou fazer mais uma pergunta para vocês. Vocês acreditam que ele não rompe as interações que eles estão fazendo ((Aponta para os grupos que fazem interação intramolecular no peptídeo)) para interagir com o fármaco?*

Maria: *Anham!*

Pesquisador: *Mas você concorda que a água estava interagindo aqui? ((O pesquisador afasta um clipe que representa uma interação intermolecular entre o peptídeo e o composto e aponta para o clipe que representa função carboxi do composto))*

Maria: *Sim.*

Pesquisador: *Aí, para que esse interagisse aqui, a água teve que deixar de interagir ((Mexendo com os cliques novamente)).*

Cristina: *Anham! Foi.*

Maria: *Foi.*

Pesquisador: *Então, interações foram rompidas quando você coloca o fármaco.*

Cristina: *Mas a gente falou de interação dele com ele mesmo ((Se refere às interações intramoleculares)).*

As estudantes justificaram a ideia que fundamentava o modelo proposto por elas, afirmando que três grupos do fármaco B estariam interagindo com o peptídeo por meio de interações de hidrogênio e, por isso, não faria sentido o peptídeo romper as interações de hidrogênio intramoleculares que estavam estabelecidas para que novas interações de hidrogênio fossem estabelecidas. A partir dessa informação, pode-se inferir que o entendimento das integrantes do G1 era que o valor de energia associado a cada interação de hidrogênio seria igual. Identificamos aqui a concepção alternativa de que a magnitude da intensidade de um tipo de interação independe dos grupos de átomos que a estabelecem e/ou dos grupos vizinhos (MEDINA *et al.*, 2010).

Essa ideia de que não haveriam mudanças conformacionais no peptídeo já havia sido apresentada pelas estudantes quando expressaram o modelo do composto A interagindo com o peptídeo (figura 17). Entretanto, embora incoerente, quando explicaram o modelo proposto para a interação do composto B com o peptídeo (figura 18), elas procuraram justificar melhor

o motivo da proposição. Isso evidencia que discussões com as estudantes sobre a necessidade de fundamentação de seus argumentos no processo de expressão dos modelos, como a que foi estabelecida pela professora da disciplina, podem promover melhoras em suas capacidades argumentativas (MENDONÇA; JUSTI, 2013).

Para representar a interação do composto B com o fármaco, as integrantes do G2 elaboraram o modelo da figura 19. Nesta figura, as linhas vermelhas e o círculo foram desenhados sobre a imagem para destacar as interações representadas pelas estudantes.

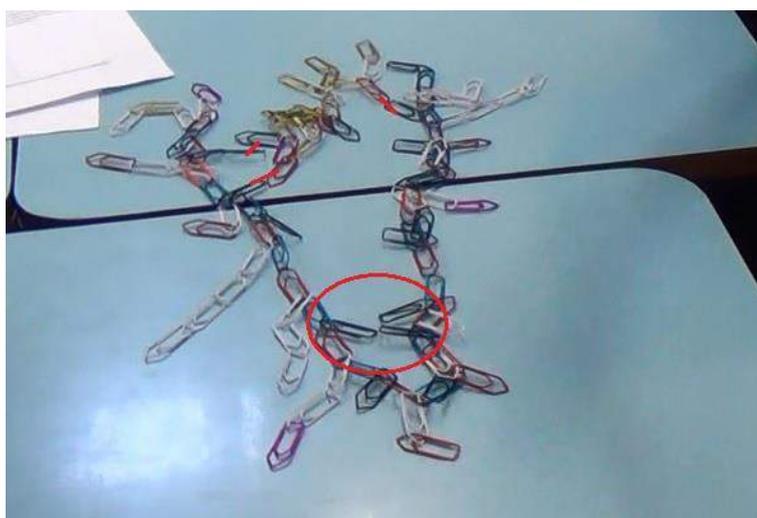


Figura 19: Modelo proposto por G2 para a interação do composto B com o peptídeo.

Durante a nova socialização dos modelos as integrantes do G2 discutiram sua proposição com o pesquisador e as integrantes do G1, como ilustra o trecho transcrito:

X: *Com o composto B, os oxigênios vão fazer essa interação com os hidrogênios do peptídeo, formando essas ligações de hidrogênio. ((Mostra os locais destacados com linhas vermelhas na figura 19, em que estariam ocorrendo as interações)). Seria uma interação forte e por isso acreditamos que iria mudar a conformação do peptídeo.*

Cristina: *Mas aí essa interação continua existindo? ((Se refere às interações destacadas com o círculo vermelho na figura 19)).*

X: *Talvez. A gente acha que sim. Se eles estiverem próximos o suficiente. Nós até deixamos aqui. Dependendo de como o fármaco aqui mudar ((Aponta para a região que representa as interações intermoleculares, destacadas com linhas vermelhas na figura 19)) poderia até tirar essa interação aqui ((Aponta para as interações destacadas com o círculo vermelho na figura 19)).*

Maria: *Então. Só para mim entender... Se o fármaco chegar, vai mudar a geometria? Só dele chegar mudaria a geometria?*

X: *É isso. Que ele iria agora fazer interação com os hidrogênios ((Se refere ao composto B fazendo interações com o peptídeo)).*

Pesquisador: *No modelo das meninas ((Se referindo ao modelo proposto por G2)) estava ocorrendo as interações. Quando o fármaco chega na enzima, ele rompe essas*

interações e forma novas interações praticamente nos mesmos locais que estavam interagindo.

Cristina: *Esse aqui no caso seria o seu hidrogênio? ((Segura um clipe preto, que representa um átomo de hidrogênio ligado a um de nitrogênio e que no modelo proposto não fazia nenhuma interação)).*

X: *Isso.*

Cristina: *Então, por que ele não poderia interagir aqui sem romper nenhuma interação? ((Se refere à possibilidade do composto interagir com o hidrogênio mencionado na fala anterior)).*

X: *Aí já teria que ter rompido.*

Cristina: *Então todos os seus hidrogênios já estariam fazendo interações?*

Y: *Anham! Todos.*

Cristina: *Porque a gente não colocou isso no nosso.*

Pesquisador: *Eu vou fazer uma pergunta para vocês. Qual dos dois modelos é o que representa a situação mais estável?*

Maria: *Esse daqui eu acho que é mais instável ((se refere ao modelo de G2)) e o de lá é mais estável ((se refere ao modelo de seu grupo)).*

Pesquisador: *Por quê? Agora você convence elas aí. Ou então vocês contestem ela aí.*

Maria: *E vocês, o que acham? ((Se referindo as integrantes de G2)).*

X: *Eu acho esse daqui mais estável ((se referindo ao modelo de seu grupo)), porque ele estaria fazendo mais interações do que o seus, pois vocês colocaram apenas alguns grupos fazendo interações entre eles. O nosso, a gente colocou que os oxigênios das ligações... aqueles que fazem parte da ligação peptídica ((Se referindo aos oxigênios da cadeia principal do peptídeo)), estariam fazendo interações com hidrogênios e os grupos R estariam interagindo entre eles ou estariam interagindo com a água do meio.*

Cristina: *Não. Mas o nosso também está interagindo com a água.*

X: *Além das interações com a água eles estariam interagindo entre eles ((Se referindo a interações intramoleculares entre os grupos do peptídeo)).*

Maria: *Eu acho que o fármaco não tem todo esse poder de chegar e...*

Cristina: *Então você fala que o hidrogênio faz duas interações?*

X: *Não. Rompeu as interações que estavam fazendo entre eles e agora está fazendo com o fármaco.*

Cristina: *E os que sobraram fazem só com a água?*

Y: *Ou entre eles.*

X: *Com o oxigênio que estaria disponível.*

A partir da análise do trecho transcrito, podemos notar que, para Cristina, era mais plausível que as interações intermoleculares (do peptídeo com a água) se rompessem do que as interações intramoleculares (do peptídeo com ele mesmo). Isso fica evidente na fala: “Então, por que ele não poderia interagir aqui sem romper nenhuma interação?”. A estudante não percebeu a incoerência da ideia que lhe parecia plausível. Isso porque embora reconhecesse que interações tiveram de ser rompidas para que o composto interagisse com a

enzima, ela parecia atribuir uma natureza diferente para as interações com a água, como se as mesmas não fossem de mesmo caráter que as interações intramoleculares, ou seja, ambas interações eletrostáticas do tipo ligação de hidrogênio.

Também podemos notar no trecho transcrito que à medida em que G1 tentava refutar o modelo de G2, a estudante X ia incrementando sua justificativa, trazendo elementos que sustentassem o modelo que haviam proposto. Isso pode ser observado, por exemplo, quando Maria diz que acreditava que o modelo de G2 era mais instável e a estudante X refutou esse argumento, alegando que seria mais estável, pois o modelo, tal como haviam proposto, levava em consideração um maior número de interações. Esse tipo de situação argumentativa é possibilitado, porque dentro da perspectiva de ensino fundamentado em modelagem, adotada neste trabalho, a socialização de um modelo envolve a tentativa de convencer a comunidade (no caso, a escolar) da validade de um determinado modelo (MENDONÇA; JUSTI, 2013).

Situações argumentativas - como a transcrita nesse trecho - devem ser fomentadas de forma intencional pelo professor. Estas oferecem oportunidades para que os estudantes manifestem seus conhecimentos e possam justificar seus pontos de vista. Além disso, essas atividades contribuem para que os estudantes melhorem suas habilidades argumentativas e, por meio da prática de fazer e responder questionamentos, eles se tornam participantes ativos na elaboração de conhecimentos científicos, em vez de meros observadores passivos (NEWTON; DRIVER; OSBORNE, 1999).

Embora as estudantes de G1 não tenham conseguido refutar os argumentos produzidos por G2, elas não se convenceram da plausibilidade dos mesmos, ou seja, de que a interação do composto com o peptídeo provocaria uma mudança conformacional. Em consequência disso, mantiveram e não realizaram alterações na última versão do modelo que haviam proposto.

Em seguida, o pesquisador pediu que as estudantes avaliassem os modelos pensando em sua abrangência e limitações. As integrantes do G1 reconheceram que, com o modelo concreto expresso com clipes, era possível explicar que os compostos A e B poderiam interagir com o peptídeo por meio de interações eletrostáticas e que o peptídeo interagiria com a água e com ele mesmo de forma a assumir determinada estrutura. Elas atribuíram a representação de tais atributos à possibilidade que o material utilizado fornecia de se diferenciar os grupos pelas diferentes cores de clipes. Destacaram também que acreditavam que os clipes facilitavam trabalhar com moléculas grandes, dizendo ser inviável a proposição dos modelos com bolinhas de isopor, ainda que esse material facilitasse a visualização. Como

limitação, as estudantes destacaram novamente que o modelo não representava a geometria dos átomos.

Posteriormente, foi solicitado que elas refletissem se a partir do modelo que haviam proposto seria possível decidir qual o melhor candidato a fármaco. Na sequência das atividades, o pesquisador explicitou para as estudantes o impasse que havia identificado durante as discussões precedentes: G2 acreditava que o melhor inibidor seria o composto A; no G1, Cristina achava que seria o B e Maria achava impossível decidir com os recursos que teve acesso até aquele momento.

Para as integrantes do G2 e para Cristina o que determinava o melhor inibidor para a enzima é o número de interações que eles poderiam estabelecer. Entretanto, como estas escolheram grupos diferentes dos compostos para estabelecer interações com o peptídeo, chegaram a conclusões divergentes. A resposta de G1 para a questão 7 do questionário (aula 6, Anexo 3) foi a seguinte:

“Sim; O composto B, pois através do modelo, percebemos que o composto B pode ter o maior número de interações intermoleculares com o peptídeo do que o composto A. Sendo essas interações do átomo de oxigênio com o átomo de hidrogênio, sendo o átomo de oxigênio carregado parcialmente negativamente e o átomo de H carregado parcialmente positivamente, fazendo com que haja uma interação entre ambos. ”

Atribui-se essa resposta à ideia de Cristina, uma vez que Maria se manifestou contrária a tal proposição, como evidência o trecho transcrito:

Maria: *O Diego eu acho difícil decidir só com esse modelo. Teria que usar algum outro tipo de modelo.*

Pesquisador: *Então tente convencer a Cristina aí.*

Maria: *Esse modelo não é o suficiente para a gente saber qual é o melhor composto não.*

Cristina: *Falar que é insuficiente não justifica.*

Maria: *Uai! Estou justificando. Aqui a gente não consegue representar todos os tipos de interação... Qual é a resposta certa Diego?*

Pesquisador: *Ter resposta certa é ótimo! É um modelo, vocês têm que argumentar.*

Maria: *Eu posso utilizar um outro modelo?*

Pesquisador: *Calma aí, com esse modelo. Com o que vocês já propuseram até agora.*

Maria: *Com esse modelo eu acho que a gente não consegue.*

Pesquisador: *((Inaudível)) você não estaria utilizando esse modelo?*

Maria: *Se esse modelo não desse para explicar, você não estaria utilizando esse ((risos)), não é?*

Pesquisador: *Não sei!*

Maria: *Te peguei! ((risos))*

Pesquisador: *Eu posso acreditar que com esse modelo não dá para resolver, mas você me apresentar uma argumentação que é extremamente satisfatória para me convencer de que com esse modelo você consegue decidir. Entendeu?*

Maria: *Anham!*

Pode-se notar que Maria estava insatisfeita com o modelo, mesmo acreditando que, se com o modelo de cliques não fosse possível decidir, o pesquisador não teria apresentado essa proposta para a turma. Isso motivou a estudante a questionar sobre outras formas de expressar o modelo: *“Eu posso utilizar um outro modelo?”*.

O pesquisador retomou as discussões sobre as limitações do modelo. Por meio destas, as estudantes passam a reconhecer que, com o modelo de cliques, era difícil a visualização de efeitos repulsivos históricos e difícil considerar o dobramento da molécula, devido ao fato de o mesmo não representar a geometria dos grupos. Além disso, o modelo dava uma ideia de molécula plana, devido a sua disposição sobre a mesa.

Ele prosseguiu, retomando o significado de um bom inibidor, como ilustra o trecho:

Pesquisador: *Qual que vai ser melhor? O A ou o B? O melhor vai ser o que fizer o quê?*

Maria: *Que inibir.*

Pesquisador: *Que inibir. Mas o que que seria inibir?*

Maria: *Ele vai ter que interagir...*

Cristina: *É por isso que eu pensei no maior número de interações...*

Pesquisador: *Ele vai ter que interagir com...*

Maria: *Com o peptídeo.*

Pesquisador: *Interagir com o peptídeo. Mas os dois podem interagir. Então ele vai ter que interagir com o melhor. O mais efetivo... Então, a interação tem que ser o quê?*

Maria: *Mais forte.*

Pesquisador: *Então a interação tem que ser mais forte.*

Com o objetivo de sustentar a ideia de Maria de que com os modelos propostos seria inviável saber qual o melhor fármaco, o pesquisador iniciou uma discussão relacionando quantidade de energia à força da interação, a partir de uma representação do diagrama de poço potencial que ele fez no quadro. Aspectos dessa discussão foram considerados pelas estudantes na resposta a questão 4 (aula 6, Anexo 3):

“Para a avaliação do melhor inibidor teórico da protease viral, deveríamos ter os valores de energia referentes as interações, pois assim, poderíamos saber quais interações são mais fortes, as quais liberam maior energia. ”

Cristina completou a resposta verbalmente, dizendo que precisariam usar outra forma de expressar os modelos que lhes possibilitassem a consideração de mais dados. A proposição de se utilizar *softwares* para contornar as limitações da representação concreta elaborada veio da outra integrante do grupo, Maria, alegando que, por meio destes, seria possível calcular a energia de interação e que as geometrias dos átomos seriam mais fiéis. Podemos inferir que as limitações identificadas nos modelos, a divergência de ideias, bem como a insatisfação de Maria com o modelo proposto motivaram as estudantes a buscarem novas formas de expressar a interação composto-peptídeo. Esses processos são apontados por Rea-Ramires, Clement e Núñez-Oviedo (2008) como fundamentais para a elaboração de modelos com maior poder explicativo e, portanto, mais coerentes com o alvo.

O pesquisador respaldou a proposição de Maria sobre a utilização de *softwares* aproveitando a ocasião para comunicar as estudantes que isso seria realizado por elas. Nessa mesma aula, o laboratório de modelagem molecular foi apresentado às estudantes, bem como os *softwares* que seriam utilizados para realizar as simulações. O pesquisador também aproveitou a ocasião para iniciar a discussão sobre o significado de sítio ativo da enzima e sobre o papel da Química Teórica em pesquisas como as da natureza da investigação que estavam realizando.

Quando o pesquisador mostrou a estrutura da enzima com um fármaco da figura 20, as estudantes pareceram ficar impressionadas. Pôde-se notar isso na fala, seguida de risos, de Cristina: “*Gente eu vou embora!*”; e de Maria: “*Gente isso é muito doido!*”. Embora não se possa afirmar com certeza o motivo da surpresa das estudantes diante da estrutura da enzima - por exemplo se seria pelo número de átomos ou pela complexidade do enovelamento da molécula -, podemos inferir que o modelo mental das estudantes era significativamente diferente do modelo que puderam visualizar no computador.

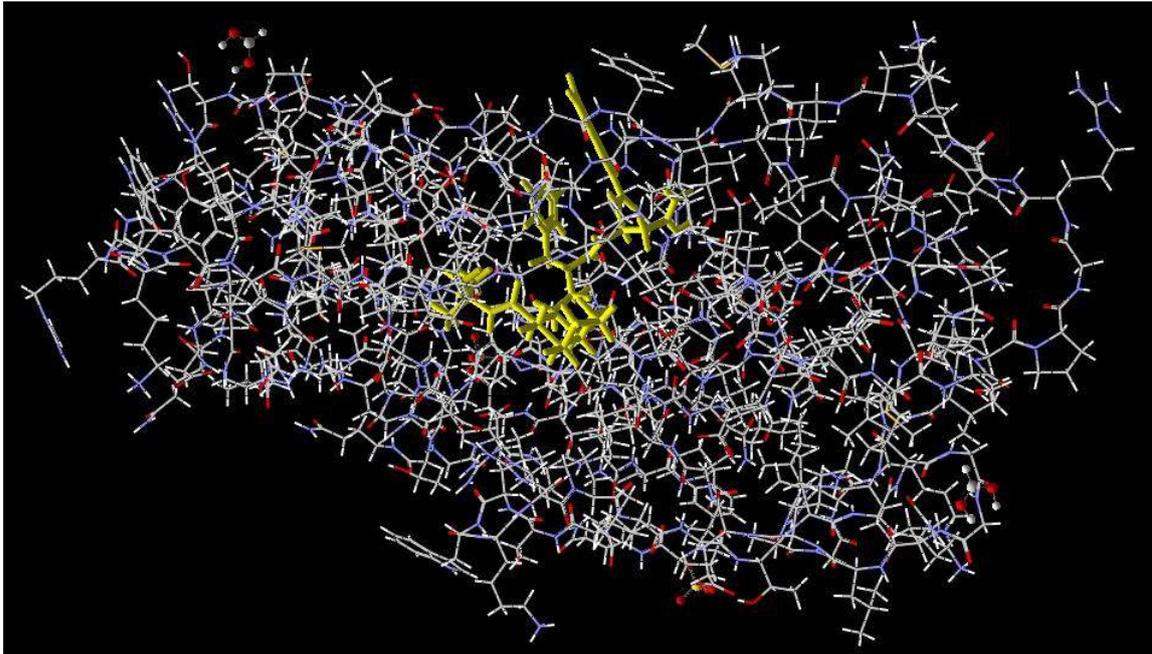


Figura 20: Estrutura da HIV-1 protease com um inibidor (em amarelo) no seu sítio ativo.

Encontro 7

O pesquisador explicou que as estudantes trabalharam até aquele momento propondo modelos apenas para um trecho da enzima, devido ao fato dessa ser uma molécula grande e, por isso, ser inviável manusear modelos concretos que representassem todos os seus grupos. Esclareceu também que o trecho trabalhado era significativo para o estudo dos fatores que influenciavam no enovelamento da proteína.

Ao explorarem o *Protein Data Bank* (PDB), as estudantes puderam observar diferentes representações para a proteína. Alguns exemplos que foram discutidos podem ser vistos na figura 21.

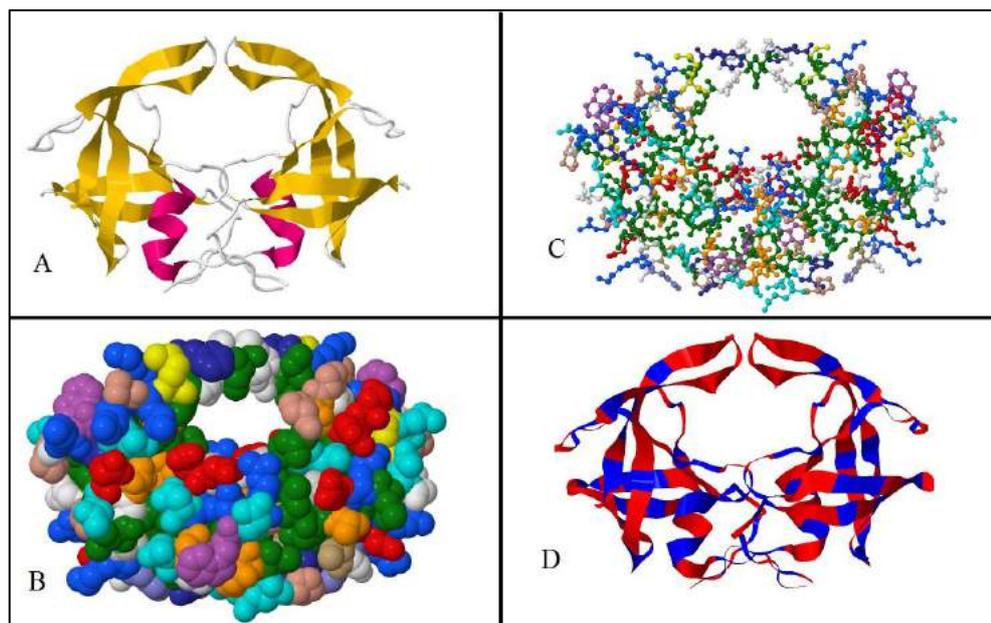


Figura 21: Representações para a enzima de código 3HVP encontrada no PDB. (A) Estrutura secundária da proteína. Em cor-de-rosa representando α -hélices, em amarelo folhas β e em branco estruturas secundárias sem classificação. (B) Modelo de preenchimento do espaço. Cada cor representa um tipo de resíduo de aminoácido. (C) Modelo de bolas e varetas. Cada cor representa um tipo de resíduo de aminoácido. (D) Modelo representando a hidrofobicidade. Em vermelho regiões mais hidrofílicas e azul regiões mais hidrofóbicas.

Indagadas sobre o motivo para existirem diferentes formas de se representar um mesmo alvo, as estudantes reconheceram que cada modelo teria limitações. Isso demonstra um certo entendimento das estudantes sobre a natureza dos modelos, pois é comum que os estudantes tendam a acreditar que os modelos, particularmente os computacionais, representam fielmente a realidade, devido ao fato de seu realismo mascarar sua natureza analógica (HARRISON; TREAGUST, 2000). A professora da turma complementou essa discussão dizendo que cada modelo expresso priorizava a representação de um ou alguns aspectos do alvo.

O pesquisador fez considerações sobre alguns aspectos da química computacional, fornecendo exemplos de como esta poderia ser utilizada no processo de planejamento de novos fármacos. Em seguida, ele pediu que cada grupo trabalhasse em um computador para propor a estrutura de um dos compostos que estavam avaliando, a partir das ferramentas do *software*. O modelo proposto por G1 para o composto B pode ser visto na figura 22.

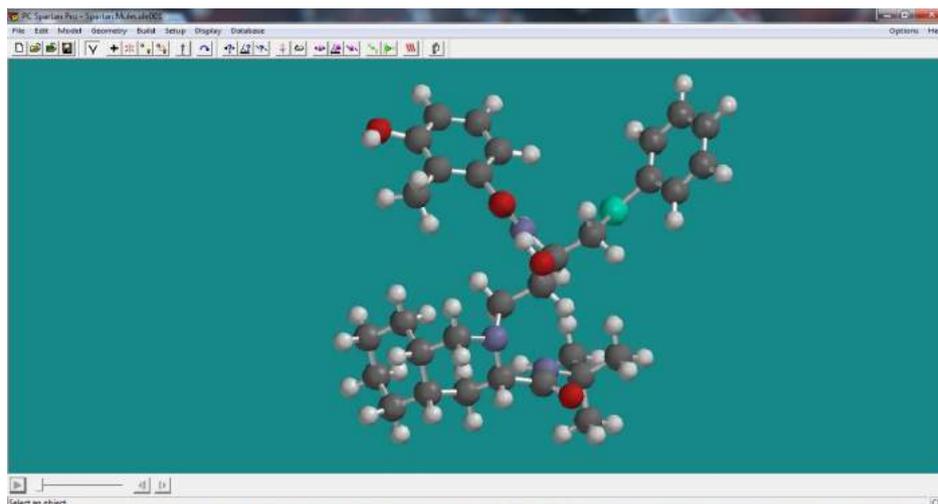


Figura 22: Modelo proposto para o composto B pelo grupo investigado, no Spartan Pro.

Após proporem a estrutura dos compostos, foi solicitado às estudantes que aplicassem a função de minimização de energia. Elas puderam observar os átomos se movendo no espaço à medida em que iam sofrendo alterações no ângulo de ligação; as ligações químicas giravam; e alguns grupos se aproximavam ou afastavam. A partir disso, foi discutido o porquê de o composto ter mudado de conformação (o programa ajustou a conformação da molécula levando a um estado de menor energia), bem como os fatores que o programa levava em consideração ao fazer esse cálculo, tal como os efeitos de repulsão estérica e possíveis interações atrativas intramolecular.

O pesquisador explicou como funcionava o *software* Molegro Virtual Docker e como a proteína deveria ser preparada antes da realização do ancoramento molecular (cálculo de energia do sistema fármaco-enzima). Em uma das etapas de preparação da enzima era necessário deixar os resíduos de aminoácidos do sítio ativo flexíveis para se moverem para que, durante a simulação, pudessem fazer possíveis interações com fármaco. O trecho a seguir ilustra como o pesquisador forneceu tal informação:

Pesquisador: *O resto da proteína vai ficar fixo. Só que os aminoácidos da região do sítio ativo, a gente deixa livre para se movimentarem. Para que se eles éh;; pode ser que eles se movimentem para fazer uma interação com o fármaco. A proteína pode mudar a conformação um pouco de modo a maximizar as interações com o fármaco. Só que a ideia é o seguinte, éh;; ((Mexe no programa enquanto explica para as estudantes)). Eu vou deixar movimentar só esses que eu deixei visíveis ((Se referindo aos resíduos de aminoácidos que compõem o sítio ativo))...*

Esta explicação do pesquisador durante a preparação da enzima funcionou como um momento para que fosse fornecida nova evidência para estimular nas estudantes do G1 a

análise crítica do modelo proposto. Isso foi necessário, porque até aquele momento as estudantes não haviam considerado a flexibilidade dos resíduos de aminoácidos.

A apresentação dessa nova evidência, como será discutido na análise do encontro, foi fundamental para a evolução no modelo de G1. Isso porque a reflexão sobre ideias que entram em conflito com as ideias defendidas pelos estudantes e que eles reconhecem a sua plausibilidade, podem levá-los a realizar modificações no modelo (MENDONÇA; JUSTI, 2013).

Durante a resolução das questões associadas à interpretação dos resultados do ancoramento molecular (questões da aula 8, Anexo 3), as estudantes puderam observar as diferentes poses (conformação e posição) adotadas pelo composto dentro do sítio ativo da enzima. Cada pose tinha um valor de energia associado, devido aos grupos que estavam interagindo. A pose de menor energia observada pelas estudantes para a interação entre o composto A e a enzima pode ser vista na figura 23.

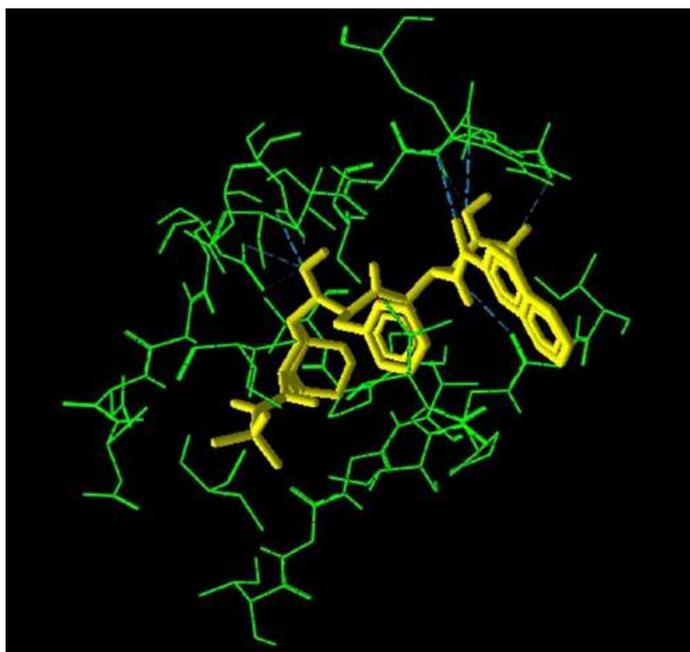


Figura 23: Composto A (em amarelo), fazendo interações do tipo ligação de hidrogênio (pontilhados em azul) com resíduos de aminoácidos (verde) do sítio ativo da enzima.

Encontro 8

O pesquisador lembrou o que havia sido realizado na aula anterior. Pediu que as estudantes respondessem as questões 1 e 2 (aula 9, Anexo 3), que entre outras coisas, perguntava a que se devia a alteração na conformação da enzima. O trecho a seguir ilustra o início da discussão dessas questões:

Maria: *O Diego, nessa letra A aqui ((Lê a questão “a que se deve a alteração da conformação?”)... foi aquilo que no final da aula a gente fez éh;; Colocou lá o menor... A gente apertou aquele negócio da energia e mudou a conformação.*

Pesquisador: *Então você está falando que tem a ver com a energia?*

Maria: *É.*

Pesquisador: *Mas essa alteração da conformação no caso é alteração da enzima.*

Maria: *Isso.*

O diálogo acima mostra que Maria se lembrou da simulação de minimização de energia que tinham realizado no encontro anterior. Isso evidencia que ela associou a mudança de conformação na enzima com o abaixamento da energia que haviam observado na simulação. Desse modo, pode-se inferir que tal simulação foi importante para que as estudantes compreendessem que a presença do inibidor causaria uma mudança conformacional na enzima, que levaria o sistema a um estado de menor energia. Essa inferência é suportada pela resposta escrita fornecida pelas estudantes para a questão 1, letra A (aula 9, Anexo 3):

“Ao adicionar o fármaco, ele interage com a enzima, de modo que ela alcance a maior estabilidade, ou seja, menor energia, fazendo com que a enzima tenha uma outra conformação”.

Em resposta a letra B dessa questão, o grupo reconheceu que, com os cliques coloridos que haviam sido disponibilizados, era possível propor um modelo em que houvesse a mudança conformacional no peptídeo em função da presença do inibidor, apesar do modelo proposto pelo grupo naquela ocasião não contemplar esse aspecto. Como discutido, até aquele momento elas ainda não consideravam que as interações com o composto modificariam a conformação da molécula, pois esta já se encontrava em um estado de menor energia, ou seja, não reconheciam a possibilidade do fármaco levar a enzima a um outro estado energético.

A evolução no entendimento conceitual das estudantes evidenciada nas respostas fornecidas às questões A e B foi possível devido ao fato dos recursos computacionais terem funcionado como *testes* para o modelo. A simulação do Spartan Pro e as discussões em torno da preparação da enzima para o cálculo de ancoramento molecular no *software* Molegro Virtual Docker forneceram evidências que possibilitaram a análise crítica pelas estudantes de aspectos do modelo proposto, contribuindo para que elas realizassem reformulações no mesmo (GILBERT; JUSTI, 2016).

As estudantes também reconheceram os aspectos do alvo que o modelo computacional permitia representar em relação às representações concretas que foram propostas, como ilustra a transcrição da resposta que forneceram na letra C da questão 1:

“O modelo concreto é plano, isso dificulta de observar a geometria, e no modelo computacional é mais fácil visualizar a interação do fármaco com a enzima. No modelo computacional podemos variar os tipos de modelo para representar a enzima.”

Após a leitura dessa resposta pelas estudantes, o pesquisador solicitou-lhes alguns esclarecimentos:

Pesquisador: *Mas porque que ele era plano?*

Cristina: *Muito...*

Maria: *Por que a gente mantinha ele em uma única posição ((faz gesto passando a mão sobre a mesa)).*

Pesquisador: *Por causa da dificuldade com o material?*

Cristina: *Sim.*

Maria: *De manuseio também.*

Pesquisador: *Sim. O que mais vocês acham?*

Maria: *No modelo concreto também tem a questão que a gente reduzia os grupos...*

Cristina: *Para não ficar muito grande ((faz gesto passando a mão sobre a mesa)).*

Pesquisador: *Para facilitar a visualização?*

Cristina: *É.*

Maria: *E no modelo computacional tem como colocar ((se refere aos átomos que eram representados no modelo computacional, diferentemente dos modelos de cliques, que às vezes representavam grupos de átomos)).*

Cristina: *A gente colocou que no modelo computacional é mais fácil visualizar a interação do fármaco com a enzima, né? Igual a gente viu essa conformação aqui que a gente nem tinha pensado nisso ((se refere a mudança conformacional da proteína ao interagir com o fármaco)). E que no modelo computacional a gente pode variar o tipo de modelo, de bolinha...*

Pesquisador: *Certo.*

Professora da turma: *Variar as formas de representação do modelo?*

Cristina: *É, as formas de representar o modelo.*

Pesquisador: *O modelo que vocês haviam proposto dá conta de explicar a questão da energia da interação? O concreto?*

Cristina: *Eu acho que não.*

Maria: *Não.*

Pesquisador: *Não dava para calcular a energia.*

Maria: *É. E até também a questão da interação que como a gente não conseguia observar a geometria em específico, às vezes o que a gente colocava para interagir não interagiria por conta da geometria... Talvez ele interagisse em outro lugar que fosse mais favorável.*

As estudantes reconheceram potencialidades do modelo computacional como a visualização da interação fármaco-enzima, devido à representação da distribuição dos átomos no espaço de forma mais detalhada que no modelo concreto, o qual dava impressão de uma molécula plana. Além disso, elas destacaram a possibilidade de transitar entre diferentes formas de expressão, algo considerado por Gilbert, Queiroz e Justi (2010) como fundamental para o desenvolvimento da capacidade de visualização pelos estudantes.

Os recursos da simulação computacional, que permitem que se trabalhe com moléculas grandes mantendo os comprimentos e os ângulos de ligação mais precisos quando comparados aos modelos concretos, parecem ter contribuído para uma melhor percepção da estrutura tridimensional da molécula pelas estudantes (BARNEA; DORI, 1996).

Em relação ao que ambos os modelos (concreto e o computacional) davam conta de explicar (questão 2, aula 9, Anexo 3), as integrantes de G1 destacaram que em ambas formas de expressão era possível variar as cores, facilitando a diferenciação dos átomos ou grupos de átomos e que ambos os modelos permitiam pensar em possíveis interações.

Dando continuidade às atividades, foi solicitado que as estudantes mapeassem a analogia chave-fechadura identificando as relações de similaridade e as limitações dessa comparação. A partir de uma dúvida manifestada pela estudante Cristina, iniciou-se uma discussão sobre a função da enzima HIV-1 protease. Ela havia faltado ao quinto encontro, no qual havia sido discutido de que forma a interação do composto impediria que a enzima atuasse sobre o seu substrato.

O trecho a seguir ilustra a discussão em torno da dúvida de Cristina:

Cristina: *Para que serve a enzima?*

Pesquisador: *A protease?*

Cristina: *É.*

Maria: *Para poder quebrar a proteína...*

Cristina: *O que quebra o quê?*

Pesquisador: *A protease quebra um peptídeo que vai dar origem às proteínas do vírus.*

Cristina: *Essa daqui é a protease? ((Mostra o desenho questão 1 da aula 9, Anexo 3)).*

Cristina: *Então ela não quebra. Ela é quem vai quebrar?*

Pesquisador: *Isso.*

Maria: *O fármaco vai interagir com a protease para que ela não quebre os polipeptídios lá.*

Pesquisador: *Isso. Aí o fármaco ele fica aqui ((mostra a figura que Cristina estava se referindo)). E aí ela não vai ligar à proteína que ela iria quebrar.*

Maria: *Então ela fica inativa ((fala olhando para a Cristina)).*

Pesquisador: *Tanto que a pessoa vai... O corpo vai eliminando o fármaco. Ele não fica aqui ((mostra a figura))...*

Maria: *Para sempre.*

Pesquisador: *Ocorre um equilíbrio entre a protease com o fármaco e a protease sem o fármaco. Então... tanto que a pessoa tem que tomar uma quantidade para garantir a inibição de várias proteases. E o corpo vai eliminando. Por isso a pessoa tem que ficar tomando o medicamento.*

Cristina: *Eu não entendi. O fármaco faz então interação com a enzima para que ela não faça interação com outra coisa?*

Pesquisador: *Isso. Ele compete com a interação com a outra coisa.*

Cristina: *Então não quebra nada?*

Maria: *Não. Tipo assim... Porque no caso se fosse assim sem o fármaco ((mostra a figura A da questão 1, aula 9, Anexo 3)) ia ter uma poliproteína, não é? Uma poliproteína e essa protease vai quebrar essas poliproteínas para elas se tornarem ativas, para que tenha a reprodução do vírus. Só que com o fármaco ela não interage e torna ela inativa, entendeu?*

Por meio dessa explicação, Maria evidenciou compreender que, ao interagir por interações eletrostáticas no sítio ativo da enzima, o fármaco impediria que esta interagisse com o seu substrato. Demonstrou entendimento de que, por consequência dessa interação, a enzima não exerceria sua função e que, por isso, as proteínas ativas do vírus não seriam formadas. O trecho transcrito evidencia também a natureza social do processo de aprendizagem e o papel fundamental das interações estabelecidas entre membros mais experientes (o pesquisador e a estudante Maria) e os membros menos experientes (no caso, a estudante Cristina) na atribuição de significados (VIGOTSKI, 2009).

É interessante notar que a partir da solicitação de mapeamento da analogia chave-fechadura, Cristina sentiu necessidade de entender melhor o domínio alvo (de que forma a atuação do fármaco inibiria a atividade enzimática) para que pudesse pensar em possíveis relações de similaridade deste com o análogo (chave-fechadura). Isso evidencia mais uma vez a importância de se proporcionar diferentes experiências com o alvo no processo de modelagem, as quais podem advir de discussões a partir de conhecimentos bem estabelecidos dos próprios estudantes (JUSTI, 2006).

Dando prosseguimento às atividades, o pesquisador discutiu as questões relacionadas à avaliação da analogia chave-fechadura (questão 3, letras A, B e C da aula 9, Anexo 3). Para G1 essa analogia poderia ser utilizada para explicar as interações entre o fármaco e a enzima, já para G2, essa analogia seria boa apenas para explicar a especificidade de atuação do fármaco sobre a enzima. Diante desse impasse, o pesquisador pediu para que as integrantes dos dois grupos explicassem umas para as outras o que estavam pensando.

O trecho transcrito a seguir refere-se ao momento dessa discussão em que o pesquisador solicitou às estudantes do G1 que explicitassem o que elas estavam chamando de interações:

Cristina: *Os... dentes da chave encaixar...*

Maria: *Dentes da chave encaixando com os dentes lá dentro.*

Cristina: *Não sei se a...*

Pesquisador: *Se vocês fossem comparar isso com o domínio alvo, vocês poderiam falar assim óh;; assim como os dentes da chave se encaixam nas regiões específicas da fechadura, o fármaco...*

Cristina: *Igual tipo. Você coloca lá o hidrogênio interagindo lá com oxigênio. Aí beleza. Você vai colocar o oxigênio interagindo com sei lá... um outro átomo lá. Sei lá. É a mesma coisa que você tentar colocar a chave de cabeça para baixo.*

Maria: *E tem a questão também de que a chave correta tem o encaixe perfeito. Todos os grupos...*

Cristina: *Éh;;*

Maria: *Todos os grupos são encaixados.*

Z: *Mas dá a ideia de que todos os grupos estão interagindo com a enzima.*

Maria: *No caso isso seria uma limitação. Mas não que...*

Cristina: *A gente colocou como limitação.*

Maria: *Não que esse modelo não explicaria... não deixaria de explicar a interação.*

Como mencionado, para as integrantes do G1 a analogia poderia ser utilizada para explicar a inibição de uma enzima por meio de interações eletrostáticas. Elas consideraram como correspondente às interações do domínio alvo, o contato físico entre os dentes da chave e as cavidades da fechadura no domínio análogo. Quando indagadas pela estudante de G2 sobre essa comparação dar a ideia de que todos os grupos do fármaco estariam interagindo com a enzima, as estudantes alegaram que esta seria uma limitação da analogia.

No entanto, no momento em que repensaram o domínio análogo as integrantes do G1, consideraram que esta não seria uma limitação da analogia chave-fechadura, como evidencia a resposta fornecida para a letra B da questão 3 (“Avaliem essa analogia, discutindo se acreditam ou não que ela é adequada para descrever o fenômeno de interação entre o fármaco e a enzima. Justifique sua resposta.”):

“Sim. Pensando na chave como um todo, há apenas uma parte que entra na fechadura, essa seria a parte do fármaco que interage com a enzima. Já a parte da chave que fica para fora da fechadura seria a parte do fármaco que não interage com a enzima, sendo a enzima a fechadura. Isso explica que as interações entre o fármaco e a enzima existem, mas o fármaco não interage totalmente, não se encaixa na fechadura, do mesmo jeito que outra chave (outro fármaco) não se encaixaria na fechadura, não faria tantas interações com a enzima.”

Apesar de negarem aquela limitação da analogia, nota-se na resposta anterior que as estudantes reconheceram que diferentes fármacos vão agir com diferentes intensidades para inibir uma enzima, dependendo da interação destes com a mesma. Isso evidencia que elas compreenderam que a inibição se dará por meio das interações estabelecidas.

Entre as limitações destacadas pelas estudantes, estas reconheceram que a chave e a fechadura seriam estruturas rígidas ao passo que tanto na enzima quanto no fármaco os grupos seriam flexíveis, devido à possibilidade das ligações girarem e dos ângulos de ligação se alterarem. Reconhecer que as analogias possuem limitações é um processo importante, pois assim como os modelos não são cópias da entidade modelada, não existem um análogo capaz de estabelecer relações de similaridade com todos os aspectos do domínio alvo (MOZZER; JUSTI, 2015).

Esses entendimentos foram expressos na etapa de *avaliação*, na qual as estudantes analisaram criticamente o modelo de ensino (analogia chave-fechadura) apresentado pelo pesquisador e, neste sentido, fizeram uso do seu modelo explicativo diante de um novo contexto (MOZZER; JUSTI, 2018).

Acreditamos que a análise dos dados de ancoramento molecular, a partir dos quais puderam observar que tanto o número de interações, quanto a energia da interação são diferentes para ambos compostos (A e B) pode ter dado suporte à construção de um modelo explicativo mais elaborado pelas estudantes.

A partir de considerações feitas pelas estudantes ao longo da aula, foi possível montar o quadro 4, com o mapeamento das relações e as limitações identificadas pelas estudantes nessa etapa de avaliação da analogia.

Quadro 4 - Mapeamento e limitações da analogia chave-fechadura identificados por G1.

Análogo (chave-fechadura)	Mapeamento	Domínio alvo (interação fármaco-enzima)
A chave tem dentes que interagem com a fechadura.	↔	O fármaco tem grupos que interagem com a enzima.
A chave tem uma parte que não ‘interage’ com a fechadura (o lugar de segurar a chave).	↔	Existem grupos no fármaco que não irão interagir com a enzima.
Uma chave que entra pela metade não interage tão bem com a fechadura.	↔	Um fármaco que tem menos grupos que interagem com a enzima não irá interagir tão bem com a mesma.
Limitações		
❖ A enzima muda de conformação, já a fechadura não.		
❖ O fármaco também pode mudar sua conformação, já a chave não.		

Encontro 9

Após a solicitação de que elaborassem suas próprias analogias para a interação fármaco-enzima, as estudantes foram solicitadas a explicitar o mapeamento das relações de similaridade que estabeleceram na comparação criada. O pesquisador explicou novamente como se fazia tal mapeamento de uma analogia, dando como exemplo a analogia chave-fechadura, que havia sido analisada pelas estudantes na aula anterior.

Após certo tempo, o grupo chamou o pesquisador alegando que estavam com dificuldade de escrever a analogia. A professora da turma pediu, então que elas explicitassem verbalmente a analogia proposta:

Maria: *É uma roda de dança de...*

Carla: *Dança de quadrilha.*

Maria: *Aí, no caso, todas as pessoas que estão participando, estão dando as mãos nessa roda. Aí, essa roda estaria em correspondência com a enzima antes do fármaco atuar. Porque aí, no caso, ela teria uma conformação. Aí tem o noivo e a noiva no meio dessa roda. Isso estaria em comparação na hora que o fármaco estaria na parte ativa da enzima. Aí na hora que os noivos vão entrar, o narrador da quadrilha fala “viva os noivos!”. Neste momento a roda vai em direção aos noivos que estão no centro, que seria a parte que o fármaco e a enzima iriam se interagir. Aí tem pessoas que não vão conseguir chegar ao centro. Você está me entendendo?*

Pesquisador: *Estou!*

Maria: *Aí essa parte seria os grupos que não fazem interação. E as mãos dadas para o alto ((ergue os braços juntos para o alto com as mãos fechadas)) seria as interações que o fármaco faria... que a enzima faria com ela mesma, e alguns iriam conseguir interagir diretamente com o fármaco, que seria a parte da interação do fármaco com a enzima, que seria dos noivos com as pessoas da roda. Aí, de limitação que a gente tem é que homem e mulher, mas não são só dois elementos que constituem a enzima e o fármaco, isso seria uma limitação.*

Pesquisador: *Se vocês pensarem um pouco mais na analogia podem perceber que isso não é uma limitação.*

Cristina: *Por quê?*

Pesquisador: *Pensa aí! Acho que isso pode não ser uma limitação se você pensar que têm vários homens e várias mulheres.*

Maria: *Sim. Porque eles vão estar caracterizados de forma diferente.*

Pesquisador: *E isso aí pode ser o quê? Pensando na enzima?*

Maria: *Os grupos. Aí a limitação de que depois... tipo assim... que depois de acabarem de interagir com os noivos eles voltam para a roda normal, mas isso não acontece com o fármaco e a enzima porque eles não deixam de se interagir.*

Pesquisador: *Será!? O que a gente discutiu? Que o fármaco, ele não fica lá para sempre no sítio ativo da enzima.*

Maria: *Ele vai saindo aos poucos.*

Pesquisador: *Ele entra e depois ele sai.*

Maria: *É.*

Pesquisador: *Tanto que a pessoa tem que ficar tomando o medicamento diariamente.*

O pesquisador solicitou que os grupos socializassem as analogias criadas por cada um deles um para o outro e os grupos fizeram perguntas uns para os outros a fim de compreender as analogias. Naquele momento, diferentes pontos da comparação proposta por G1 foram esclarecidos. A partir dessa discussão e com base nas relações que elas expressaram na folha de respostas, o quadro 5 do mapeamento foi elaborado.

Quadro 5 - Mapeamento e limitações da analogia da roda de quadrilha.

Análogo (Roda de quadrilha)	Mapeamento	Domínio alvo (Interação fármaco-enzima)
Os noivos vão para o centro da roda da quadrilha.		O fármaco vai ao sítio ativo da enzima.
A roda muda de conformação para as pessoas interagirem com os noivos.		A enzima muda de conformação para os grupos interagirem com o composto.
Em uma roda de quadrilha todos as pessoas se movem livremente		O fármaco e a enzima têm os átomos em constante movimento
Há pessoas que não conseguem chegar ao centro da roda para interagir com os noivos.		Há grupos da enzima que não interagem com o fármaco.
Limitações		
❖ A roda da quadrilha é fechada, já a estrutura da enzima não.		

Nos modelos concretos elaborados por G1 (figuras 17 e 18), tais representações não contemplam as características da maioria dos sítios ativos enzimáticos, embora existam casos em que o substrato interaja na superfície. Isso porque a maioria das enzimas possuem os sítios ativos em regiões que podemos chamar de cavidade. Nestas o substrato é envolto, por diferentes lados, pelos grupos da enzima que o posicionam de forma a possibilitar a catálise (NELSON; COX, 2014).

Por outro lado, podemos notar que há na analogia da roda de quadrilha elaborada por G1, essa ideia de que o sítio ativo é uma região em que o substrato (ou fármaco) terá diferentes lados interagindo com os resíduos de aminoácidos desta proteína. Acreditamos que tal ideia passou a ser considerada pelas estudantes devido às representações 3D que puderam observar no encontro 7, tal como aquelas representadas nas figuras 21 e 23. Como no computador é possível rotacionar as estruturas, estas puderam ser observadas por diferentes ângulos, sendo um dos recursos deste modo de expressão.

G1 destacou como uma limitação da analogia o fato da roda de quadrilha possuir uma estrutura fechada, enquanto a enzima não. Tal aspecto foi levado em consideração no modelo das estudantes ao observarem a estrutura da HIV-1 protease representada na figura 1 da aula 9 (Anexo 3). A partir dessa figura, as estudantes puderam observar que tal estrutura tinha um início e um fim e era formada por dois polipeptídios.

Durante as discussões sobre a analogia, as estudantes reconheceram o dinamismo do sistema explicando que a enzima e o fármaco não ficavam imóveis, uma vez que interações eram formadas e rompidas a todo momento. Esse reconhecimento do dinamismo também pode ser observado na analogia elaborada por meio da relação de similaridade com a roda de quadrilha, a qual constantemente mudava sua forma. Podemos associar essa ideia de movimento dos grupos na enzima a uma melhora na habilidade de visualização das estudantes (BARNEA, 2000; GILBERT; QUEIROZ; JUSTI, 2010).

Antes da aula em que trabalharam com a simulação computacional o modelo expresso pelas estudantes não levava em consideração possíveis mudanças conformacionais na enzima. A análise das relações de similaridade expressas no quadro 5, por outro lado, nos permite afirmar que houve certa evolução no entendimento conceitual, pois na analogia elaborada elas deixam claro esse aspecto por meio da relação entre a mudança de conformação da roda no momento da interação com os noivos e a mudança de conformação da enzima ao interagir com o fármaco.

Em seguida, deu-se início à redação e discussão do parecer final, como ilustra o trecho a seguir:

Pesquisador: *Vocês escolheram o A... mandariam o A ((se referindo ao composto A)). Por quê?*

Cristina: *Então. A gente colocou que no início a gente estava pensando no B, só que com o modelo computacional ficou muito mais fácil a visualização de que era o A. Pela estabilidade que ele apresentou.*

Pesquisador: *Como vocês sabem a estabilidade?*

Cristina: *Pelo cálculo de energia que foi possível fazer dentro do programa.*

O composto A, ao interagir com a protease, apresentou uma menor energia de interação, por isso, sua estabilização na enzima é mais forte do que o composto B (PATRICK, 2013). Podemos notar na justificativa de Cristina que o valor da energia de interação foi um fator decisivo na escolha pelo composto. As estudantes já haviam compreendido em aulas anteriores que o melhor inibidor seria o que interagisse mais fortemente com a protease, e que

esse tipo de interação ocorreria quando as interações atrativas fossem maximizadas e as interações repulsivas minimizadas.

Assim, o cálculo realizado no programa, o qual forneceu o valor da energia de interação, a partir do qual foi possível determinar qual dos compostos teria maior estabilidade no sítio ativo da enzima foi destacado pelas estudantes como uma vantagem do recurso computacional em relação ao modelo concreto proposto inicialmente. Outro entendimento expresso pelas integrantes de G1 em resposta as questões do material dos estudantes referentes a aula 8 (Anexo 3) foi o de que, além de uma menor energia de interação, o composto A fazia mais interações do tipo ligação de hidrogênio com a protease do que o composto B. Entretanto, elas não levaram em consideração esse fator na escrita do parecer.

5. CONCLUSÕES E IMPLICAÇÕES PARA O ENSINO E A PESQUISA

Neste trabalho, a partir de um estudo de caso, nos propusemos a *investigar o desenvolvimento do entendimento conceitual de estudantes de um curso de licenciatura em química sobre os fatores que influenciam o enovelamento de uma proteína em atividades de modelagem*. Em resposta a tal objetivo, trazemos uma síntese das evidências que sustentam esse desenvolvimento ao longo das atividades propostas.

O objetivo geral de *criação* do modelo na situação-problema apresentada era possibilitar que as estudantes decidissem entre dois compostos aquele que seria o melhor/mais eficiente no tratamento da AIDS. Para isso, era necessário que, primeiramente, elas tivessem informações sobre a proteína que exercia a função de enzima, a qual seria alvo dos fármacos (experiências com o alvo no processo de *criação* do modelo), para que, posteriormente, pudessem pensar em como os compostos atuariam sobre aquela. Tais experiências se deram, sobretudo, por meio das explicações e discussões realizadas pelo pesquisador e foram retomadas no momento de criação e em outras etapas da modelagem, evidenciando sua importância neste processo, uma vez que tais informações servem de base para um processo intelectual no qual se elaboram explicações (MILLAR, 1998 apud JUSTI, 2006).

O modelo inicial proposto para o peptídeo (trecho da proteína) foi *expresso* primeiramente de forma bidimensional (desenho) e, em seguida, de formas concretas com bolinhas de isopor e palitos de dente e, posteriormente, com cliques. Os modelos propostos passaram por diferentes etapas de *teste* que possibilitaram, entre outras coisas, a adequação da geometria dos grupos de átomos.

Ao expressarem seus modelos, as estudantes evidenciaram certa confusão sobre a conformação que o peptídeo deveria assumir por desconhecerem os possíveis fatores que poderiam afetar tal conformação. A partir das discussões em torno da análise de informações sobre a relação entre as conformações e o estado de energia de uma proteína (*teste* do modelo) as estudantes passaram a pensar na conformação de menor energia e a considerar a repulsão entre os grupos, propondo um modelo linear para representar a molécula.

As discussões sobre a existência de diferentes regiões carregadas positiva e negativamente (*teste* do modelo) possibilitadas pela interpretação de figuras de mapas de potenciais eletrostáticos dos aminoácidos que compunham o peptídeo, foram fundamentais para que as estudantes propusessem um modelo em que consideravam a possibilidade de ocorrer interações intramoleculares, fato esse, que faria com que a molécula não assumisse

estrutura linear proposta inicialmente, uma vez que as interações intramoleculares são responsáveis pela formação das estruturas secundárias das proteínas, como exemplo as hélices α e as folhas β (VOET; VOET; PRATT, 2016).

A partir das discussões sobre a solubilidade e classificação dos aminoácidos (*teste do modelo*) estabelecidas entre as estudantes e o pesquisador no sentido de se pensar como o meio influencia na conformação do peptídeo, as estudantes compreenderam que a interação com o meio aquoso seria um fator que influenciaria na conformação da molécula, pois passaram a reconhecer que os grupos R hidrofóbicos de alguns resíduos de aminoácidos tenderiam a ficar próximos entre si. Esta é uma importante consideração, uma vez que a estrutura de uma enzima é estabilizada, principalmente, pelas interações hidrofóbicas (PRATT; CORNELLY, 2014).

Embora as estudantes tenham reconhecido esse aspecto, ao explicarem as interações de hidrogênio estabelecidas entre a água e o peptídeo modelado, não reconheceram a possibilidade de se romperem interações intramoleculares no peptídeo para que interações com a água fossem estabelecidas. Essa ideia também foi reforçada por elas ao proporem um modelo concreto para explicar como os diferentes compostos inibiriam a enzima.

Naquele momento de fechamento de atividades associadas à expressão de modelos concretos, as estudantes não alteraram a conformação do peptídeo, evidenciando que não haviam compreendido de forma mais profunda como essas interações com o meio poderiam levar a uma mudança conformacional na molécula. Apesar disso, é importante ressaltar a importância das discussões em torno da interpretação do diagrama de poço potencial para a compreensão pelas estudantes da relação entre o estabelecimento de interações tanto intra quanto intermoleculares e a estabilização do sistema (estado de menor energia), evidenciada nas explicações fornecidas pelas estudantes sobre as qualidades de um bom inibidor da enzima na discussão da questão 4 (aula 6, Anexo 3).

A vivência das etapas de modelagem foram fundamentais para evolução no entendimento conceitual das estudantes. Como podemos notar, as discussões associadas às experiências com o alvo (etapa de criação) e as etapas de testes contribuíram para a proposição e para a evolução dos modelos, pois traziam informações que possibilitaram que as estudantes refletissem e propusessem reformulações. Elas possibilitaram a ocorrência contextos argumentativos, nos quais as estudantes tinham de utilizar as evidências para reformular o modelo e explicar a validade do modelo reformulado (MENDONÇA; JUSTI, 2013).

Outro objetivo da pesquisa desenvolvida, refere-se à *compreensão das estudantes sobre o processo de inibição de uma enzima por um fármaco* o qual se mostrou associado ao nosso objetivo de *investigar de que forma os modelos expressos via computador contribuíram para o desenvolvimento desse entendimento* e, por isso, serão discutidos em conjunto.

Visto que o modelo concreto proposto para explicar como a inibição da HIV-1 protease ocorreria não levava em consideração possíveis ajustes conformacionais na estrutura da molécula devido à presença do inibidor, os recursos computacionais passaram a ser utilizados como novos *testes* para o modelo.

Esses recursos permitiram que múltiplas variáveis, como geometria dos átomos no espaço, ângulos de ligação e interações intra e intermoleculares fossem consideradas a partir de uma estrutura tridimensional do complexo enzima-inibidor. Além disso, o fato de terem a possibilidade de transitar entre diferentes representações parecer ter contribuído para uma melhora na capacidade de visualização, visto que foram capazes de contemplar o caráter dinâmico do sistema, que antes era tratado como estático, na analogia com a “Roda de quadrilha” discutida a seguir. Tais potencialidades dos recursos computacionais também são destacadas por Barnea e Dori (1999).

Os recursos computacionais também foram fundamentais para que as estudantes reconhecessem que tanto a estrutura do fármaco quanto da enzima possui certa flexibilidade. Tal aprendizado pode ter sido favorecido pela simulação de ancoramento molecular no software Molegro Virtual Docker, na qual os resíduos de aminoácidos do sítio ativo da enzima foram mantidos flexíveis.

Essa compreensão foi evidenciada, por exemplo, na etapa de *avaliação* de um modelo de ensino (a analogia chave-fechadura), na qual as estudantes destacaram a inadequação (limitação) dessa analogia para explicar tal aspecto do domínio alvo, uma vez que tanto a chave quanto a fechadura são estruturas rígidas. As estudantes também destacaram que diferentes fármacos vão interagir de maneira diferente com a enzima assim como diferentes chaves vão interagir de maneira diferente com uma fechadura. O reconhecimento das relações de similaridade e das limitações de uma analogia é um importante processo quando essas são utilizadas no ensino de Ciências, o qual evidencia uma adequada compreensão do domínio alvo e do próprio significado deste tipo de comparação (MOZZER; JUSTI, 2015; MOZZER; JUSTI, 2018).

A analogia com a “roda de quadrilha” elaborada por G1 para explicar a interação fármaco-enzima contemplou a mudança conformacional na estrutura da enzima que ocorria

devido à presença do inibidor. Este aspecto não fora considerado no modelo concreto elaborado por elas. Por isso, atribuímos essa evolução conceitual aos recursos computacionais a partir dos quais foi possível discutir a mudança conformacional devido a minimização de energia que pode ser observada no *software* Spartan Pro e o processo de ancoramento molecular.

Além disso, nosso trabalho corrobora com outros trabalhos da literatura (por exemplo, CARVALHO *et al.*, 2003; CARVALHO *et al.*, 2005; BRITO, 2012; TAVARES *et al.*, 2015) que destacam que o computador facilita que as interações intermoleculares entre um fármaco e uma enzima sejam observadas pelos estudantes e que, dessa forma, pode ser profícua ferramenta na abordagem dessa e de outras temáticas no ensino de química.

Neste trabalho dentre os diferentes modos de expressão, procuramos investigar o papel dos modelos expressos via recursos computacionais dentro do processo de aprendizagem do tema. Portanto, uma possível implicação para pesquisas futuras que envolvam o desenvolvimento das atividades propostas neste TCC seria investigar em mais detalhes como as outras formas de expressão dos modelos contribuíram nesse processo.

No desenvolvimento destas atividades, as estudantes inicialmente propuseram modelos concretos para, posteriormente, serem apresentadas aos recursos computacionais, por considerarmos importante o conhecimento sobre modelos e, em específico, a noção de que existem diferentes modelos para representação de uma mesma entidade. No contato com os recursos computacionais, as estudantes puderam observar diferentes formas de representar a estrutura de uma enzima, propor uma estrutura tridimensional para a molécula de um dos compostos, realizar simulação de minimização de energia da molécula, acompanhar a preparação da enzima e analisar os resultados de um cálculo de ancoramento molecular. Isso nos leva a pensar que pesquisas futuras poderiam ser realizadas em torno de se investigar a compreensão dos estudantes sobre a natureza dos modelos científicos a partir dessas atividades.

Partimos do pressuposto de que a vivência de atividades de modelagem durante a formação inicial pode contribuir para a forma como os futuros professores irão atuar no ensino. Por isso, uma implicação tanto para o ensino quanto para a pesquisa seria investigar as possíveis consequências da vivência de práticas formativas associadas à modelagem, como as que proporcionamos por meio das atividades propostas neste TCC, no entendimento dos futuros professores sobre modelagem, na sua ação docente futura e na aprendizagem dos seus estudantes.

Diante dos resultados obtidos neste trabalho, concluímos que a vivência de atividades de ensino fundamentado em modelagem, pode contribuir para o desenvolvimento do entendimento de conhecimentos científicos de estudantes de graduação em geral e de futuros professores em especial. No caso destes, acreditamos também que a vivência de atividades de modelagem na prática, durante o seu processo formativo, pode contribuir para que estejam mais aptos no futuro a promovê-las no ensino de Química para a “necessária renovação do ensino de Ciências”.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRADE, G. M. P. C; MOZZER, N. B; OLIVEIRA, T. M. A. O papel dos questionamentos do professor em atividades fundamentadas em modelagem analógica. *Enseñanza de las Ciencias*, Sevilla, Extra. p. 4535-4540, 2017.

ARAÚJO, B. C. R. *Planejamento computacional, síntese e ensaio biológico de novos potenciais agentes anticâncer tendo como alvo enzima FoxM1*. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2017.

BARNEA, N. Teaching and learning about chemistry and modelling with a computer managed modelling system. In: GILBERT, J. K; BOULTER, C. (Ed.). *Developing models in science education*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, p. 307-324, 2000.

BARNEA, N; DORI, Y. J. Computerized Molecular Modelling as a Tool To Improve Chemistry Teaching. *J. Chem. Inf. Comput. Sci*, v. 36, n. 4, p. 629-636, 1996.

BARNEA, N; DORI, Y. J. High-School Chemistry Students' Performance and Gender Differences in a Computerized Molecular Modelling Learning Environment. *Journal of Science Education and Technology*, v. 8, n. 4, 1999.

BARREIRO, E. J; RODRIGUES, C. R. Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. *Química nova*, São Paulo, v. 20, n. 1, 1997.

BRITO, M. A. Estudando Interações Fármaco-Receptor com o Protein Data Bank (PDB) e Programas Gratuitos. *Revista Virtual de Química*, v. 3, n. 6, p. 467-483, 2012.

CAETANO, M. S. *Análises das estruturas nativas e mutante GLI96ALA da 5-enolpiruvatochiquimato-3-fosfato sintase via ancoramento molecular in silico com inibidores e estudo mecanístico*. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) - Universidade Federal de Lavras, Lavras, 2009.

CAETANO, M. S; RAMALHO, T. C *et al.* Analysis of Wild-Type and Gly96Ala Mutant EPSP Synthase Structures via in Silico Docking with Inhibitors and Molecular Dynamics Simulation. *Current Bioactive Compounds*, v. 5, p. 110-118, 2009.

CARVALHO, A. M. P. Uma metodologia de pesquisa para estudar os processos de ensino e aprendizagem em salas de aula. *A pesquisa em ensino de ciências no Brasil e suas metodologias*, p. 13-48, 2006.

CARVALHO, I; BORGES, A. D. L; BERNARDES, L. S. C. Medicinal Chemistry and Molecular Modelling: An Integration To Teach Drug Structure–Activity Relationship and the Molecular Basis of Drug Action. *Journal of Chemical Education*, v. 82, n. 4, p. 588-596, 2005.

CARVALHO, I; PUPO, M. T. *et al.* Introdução a Modelagem Molecular de Fármacos no Curso Experimental de Química Farmacêutica. *Química Nova*, v. 26, n. 3, p. 428-438, 2003

CHITTLEBOROUGH, G. D. TREAGUST, D. F. Why Models are Advantageous to Learning Science. *Educación Química*, México, v. 20, n. 1, p. 12-17, 2009.

CLEMENT, J. Learning via model construction and criticism: Protocol evidence on sources of creativity in science. In: GLOVER, J; RONNING, R; REYNOLDS, C. (Ed.). *Handbook of Creativity: Assessment, Theory and Research*. New York: Plenum, p. 341-381, 1989.

CLEMENT, J. Model based learning as a key research area for science education. *International Journal of Science Education*, v. 22, n. 9, p. 1041-1053, 2000.

CLEMENT, J. Student/Teacher Co-construction of Visualizable Models in Large Group Discussion. In: CLEMENT, J; REA-RAMIREZ, M. A. (Ed.). *Model Based Learning and Instruction in Science. Models and Modelling in Science Education*, vol 2. Springer, Dordrecht, p. 23-43, 2008.

COHEN, L.; MANION, L.; MORRISON, K. *Research Methods in Education*. 7 ed. London and New York: RoutledgeFalmer, 2011.

COLL, R.K; FRANCE, B; TAYLOR, I. The role of models/and analogies in science education: implications from research. *International Journal of Science Education*, v. 27, n. 2, p. 183-198, 2005.

DUIT, R. On the role of analogies and metaphors in learning Science. *Science Education*, v. 75, n. 6, p. 649-671, 1991.

FERREIRA, P. F. M; JUSTI, R. Modelagem e o “Fazer Ciência”. *Química Nova na Escola*, São Pulo, n. 28, p. 32-36, 2008.

FERREIRA, V. F. As tecnologias interativas no ensino. *Química Nova*, v. 21, n. 6, p. 780-786, 1998.

GILBERT, J. K. Models and modelling: routes to more authentic science education. *International Journal of Science and Mathematics Education*, v. 2, p. 115-130, 2004.

GILBERT, J. K; BOULTER, C. Learning science through models and modelling. In: FRASER, B; TOBIN, K. (Ed.). *International Handbook of Science Education*. Netherlands: Kluwer, 52-66, 1998.

GILBERT, J. K; JUSTI, R. *Modelling-based Teaching in Science Education*. 1. ed. Netherlands: Springer, p. 17-40, 2016.

GILBERT, J. K; QUEIROZ, A. S; JUSTI, R. The use of a Model of Modelling to develop visualization during the learning of ionic bonding. In: TASAR, M. F; ÇAKMAKCI, G. (Ed.). *Contemporary Science Education Research: Internacional Perspectives*. Ankara, Turkey: Pegem Akadem, p. 43-51, 2010.

GROSSLIGTH, L; UNGER, C; JAY, E. Understanding models and their use in science: conceptions of middle and high school students and experts. *Journal of research in science teaching*, v. 28, n. 9, p. 799-822, 1991.

HARRISON, A. G; TREAGUST, D. F. A typology of school science models. *International Journal of Science Education*, v. 22, n. 9, p. 1011-1026, 2000.

JOHNSON-LAIRD, P. N. *Mental Models*. Cambridge, MA: MIT Press. 1983.

JOHNSTONE, A. H. Macro and microchemistry. *The School Science Review*, v. 64, n. 227, p. 377-379, 1982.

JUSTI, R. La enseñanza de ciencias basada en la elaboración de modelos. *Enseñanza de las Ciencias*, v. 24, n. 2, p. 173-184, 2006.

JUSTI, R. Learning how to model in science classroom: key teacher's role in supporting the development of students' modelling skills. *Educación Química*, México, v. 20, n. 1, p. 32-40, 2009.

JUSTI, R. Modelos e modelagem no ensino de química: Um olhar sobre aspectos essenciais pouco discutidos. In: DOS SANTOS, W. L. P; MALDANER, O. A. (Org.). *Ensino de Química em Foco*. Ijuí: Unijuí, p. 209-230, 2010.

JUSTI, R. Relações entre argumentação e modelagem no contexto da ciência e do ensino de ciências. *Revista Ensaio*, Belo Horizonte, v. 17, n. exp., p. 31-48, 2015.

JUSTI, R; GILBERT, J. K. Models and modelling: routes to more authentic science education. *International Journal of Science Education*, v. 24, n. 4, p. 369-387, 2002.

JUSTI, R; VAN DRIEL, J. The development of science teachers' knowledge on models and modelling: promoting, characterizing, and understanding the process. *International Journal of Science Education*, v. 27, n. 5, p. 549-573, 2005.

KHAN, S. Model-based inquiries in chemistry. *Science Education*, v. 91, n. 6, p. 877-905, 2007.

LEACH, A. R. *Molecular modelling: principles and applications*. 2. ed. England: Prentice Hall, p. 1-25, 2001.

LÜDKE, M; ANDRÉ, M. E. D. A. *Pesquisa em Educação: abordagens qualitativas*. 2 ed. Rio de Janeiro: EPU, 2015.

MACÊDO, J. A *et al.* Simulações computacionais como ferramentas para o ensino de conceitos básicos de eletricidade. *Cad. Bras. Ens. Fís.*, v. 29, n. Especial, p. 562-613, 2012.

MAIA, P. F; JUSTI, R. Learning of Chemical Equilibrium through Modelling-based Teaching. *International Journal of Science Education*, v. 31, n. 5, p. 603-630, 2009.

MEDINA, R. A; SANTOS, T. N. *et al.* A influência da linguagem química empregada nos livros didáticos na compreensão e resoluções dos exercícios sobre "Interações Intermoleculares". XV Encontro Nacional de Ensino de Química (XV ENEQ), Brasília, 2010.

MENDONÇA, P. C. C. 'Ligando' as idéias dos alunos à ciência escolar: Análise do ensino de ligação iônica por modelagem. Dissertação (Mestrado em Educação) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

MENDONÇA, P. C. C; JUSTI, R. The Relationships Between Modelling and Argumentation from the Perspective of the Model of Modelling Diagram. *International Journal of Science Education*, v. 35, n. 14, p. 2407-2434, 2013.

MIRANDA, A. C. G; BRAIBANTE, M. E. F; PAZINATO, M. S. *Concepções alternativas sobre forças intermoleculares: um estudo a partir das publicações da área de ensino*. X Congreso Internacional sobre Investigación en Didáctica de las Ciencias, Sevilla, 2017.

MONAGHAN, J. M; CLEMENT, J. Use of a computer simulation to develop mental simulations for understanding relative motion concepts. *International Journal of Science Education*, v. 21, n. 9, p. 921-944, 1999.

MORRISON, M; MORGAN, M. S. *Models as mediating instruments*, en Morgan, M.S. y Morrison, M. (eds.). *Models as mediators*. Cambridge: Cambridge University Press. p. 10-37, 1999.

MORTIMER, E.F.; MOL, G; DUARTE, L.P. Regra do octeto e teoria da ligação química no Ensino Médio: Dogma ou ciência? *Química Nova*, v. 17, p. 243-252, 1994.

MOZZER, N. B; JUSTI, R. A elaboração de analogias como um processo que favorece a expressão de concepções de professores de Química. *Educación química*, México, v. 24, p. 163-173, 2013.

MOZZER, N. B; JUSTI, R. Modelagem Analógica no Ensino de Ciências. *Investigações em Ensino de Ciências*, v. 23, n. 1, pp. 155-182, 2018.

MOZZER, N. B; JUSTI, R. “Nem tudo que reluz é ouro”: Uma discussão sobre analogias e outras similaridades e recursos utilizados no ensino de Ciências. *Revista Brasileira de Pesquisa em Educação em Ciências*, v. 15, n. 1, 2015.

MOZZER, N. B; QUEIROZ, A. S; JUSTI, R. *Proposta de ensino para introdução ao tema interações intermoleculares via modelagem*. VI Encontro Nacional de Pesquisa em Educação em Ciências (ENPEC), Florianópolis, 2007.

NELSON, D. L; COX, M. M; *Princípios de bioquímica de Lehninger*. 6 ed. Editora Artmed: Porto Alegre, 2014.

NEWTON, P; DRIVER, R; OSBORNE, J. The place of argumentation in the pedagogy of school science. *International Journal of Science Education*, v. 21, n. 5, p. 553-576, 1999.

OLIVA, J. M; ARAGÓN, M. M. Contribución del aprendizaje con analogías al pensamiento modelizador de los alumnos en ciencias: marco teórico. *Enseñanza de las ciencias*, v. 27, n. 2, p. 195-208, 2009.

OLIVEIRA, D. K. B. S. *O uso de representações em explicações e na argumentação*. Dissertação (Mestrado em Educação) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.

OLIVEIRA, T. M. A. *Os conhecimentos profissionais de futuras professoras de química sobre analogias e sobre o uso de analogias no ensino e as influências de um processo formativo*. Dissertação (Mestrado em Educação) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2018.

OLIVEIRA, T. M. A; MOZZER, N. B; ANDRADE, G. M. P. C. Modelo de conhecimento profissional de professores em formação. *Enseñanza de las Ciencias*, Sevilla, Extra. p. 2805-2810, 2017.

PATRICK, G. L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. 5 ed, Oxford University Press, United Kingdom, 2013.

PLASS, J. L; MILNE, C *et al.* Investigating the Effectiveness of Computer Simulations for Chemistry Learning. *Journal of Research in Science Teaching*, v. 49, n. 3, p. 394–419, 2012.

PRATT, C. W; CORNELLY, K. *Essential Biochemistry*. 3 ed. Wiley, United States of America, 2014.

REA-RAMIREZ M. A; CLEMENT J; NÚÑEZ-OVIEDO M. C. An Instructional Model Derived from Model Construction and Criticism Theory. In: CLEMENT, J; REA-RAMIREZ, M. A. (Ed.). *Model Based Learning and Instruction in Science. Models and Modelling in Science Education*, vol 2. Springer, Dordrecht, p. 23-43, 2008.

RODRIGUES, C. R. Processos modernos no desenvolvimento de fármacos: modelagem molecular. *Química Nova na Escola*, São Paulo, cadernos temáticos, n. 3, p. 43-49, 2001.

RUTTEN, N; VAN JOOLINGEN, W. R; VAN DER VIN, J. T. The learning effects of computer simulations in science education. *Computers & Education*, v. 58, p. 136–153, 2012.

SAARI, H; VIIRI, J. A research-based teaching sequence for teaching the concept of modelling to seventh-grade students. *International Journal of Science Education*, v. 25, n. 11, p. 1333-1352, 2003.

SANGIOGO, F. A; ZANON, L. B. Reflexões sobre modelos e representações na formação de professores com foco na compreensão conceitual da catálise enzimática. *Química Nova na Escola*, São Pulo, v. 34, n. 1, p. 26-34, 2012.

SANTOS, H. F. O conceito da modelagem molecular. *Química Nova na Escola*, São Pulo, cadernos temáticos, n. 4, p. 4-5, 2001.

SOUSA, V. C. A; JUSTI, R. Estudo da utilização de modelagem como estratégia para fundamentar uma proposta de ensino relacionada à energia envolvida nas transformações químicas. *Revista Brasileira de Pesquisa em Educação em Ciências*, v. 10, n. 2, 2010.

STAKE, R. E. Case studies. In N. K. DENZIN; Y. S. LINCOLN (Eds.). *Handbook of Qualitative Research*, p. 435-454, 2000.

TAVARES, M. T. PRIMI, M. C. Interações fármaco-receptor: aplicações de técnicas computacionais em aula prática sobre a evolução dos inibidores da enzima conversora de angiotensina. *Química Nova*, v. 38, n. 8, p. 1117-1124, 2015.

TOMASI, J. Models and Modelling in Theoretical Chemistry. *Journal of Molecular Structure (Techoem)*, v. 179, p. 273-292, 1988.

TREAGUST, D. F; CHITTLEBOROUGH, G; MAMIALA, T. L. Students' understanding of the role of scientific models in learning science. *International Journal of Science Education*, v. 24, n. 4, p. 357-368, 2002.

TRUNDLE, K. C; BELL, R. L. The use of a computer simulation to promote conceptual change: A quasi-experimental study. *Computers & Education*, v. 54, p. 1078–1088, 2010.

VAN DRIEL, J. H; VERLOOP, N. Teachers' knowledge of models and modelling in science. *International Journal of Science Education*, v. 21, n. 11, p. 1141-1153, 1999.

VIGOTSKI, L. *A construção do pensamento e da linguagem*. 2 ed. São Paulo: Martins Fontes, 2009.

VOET, D; VOET, J. G; PRATT, C. W. *Fundamentals of Biochemistry: life at the molecular level*. Ed. John Wiley & Sons, Inc. United States of America, 2016.

7. ANEXOS

7.1 Anexo 1: Programa da Disciplina Prática de Ensino de Química I

PLANO DE ENSINO - 2017/2

1. **Carga horária:** 60h (4h/aula semanais)

2. **Conteúdo Programático:**

- ★ Concepções de Ensino e Aprendizagem: construtivismo, mudança conceitual, perfil conceitual
- ★ Níveis do conhecimento químico; concepções alternativas; obstáculos epistemológicos.
- ★ Modelos
- ★ Analogias
- ★ Objetivos do Ensino de Química; Concepções de currículo; Ensino de Química frente às tendências nacionais e internacionais.

3. **Cronograma:**

<i>Data</i>	<i>Atividade</i>
27/09 (4 ^a)	Apresentação do curso e do cronograma.
29/09 (6 ^a)	Discussão do Texto 1
02/10 (2 ^a)	Discussão do Texto 2
06/10 (6 ^a)	Discussão dos Textos 3 e 4 : Distribuição dos seminários sobre concepções alternativas
09/10 (2 ^a)	Discussão do Texto 5
13/10 (6 ^a)	Orientação para o seminário: atendimento agendado dos grupos
16/10 (2 ^a)	Seminário 1: Concepções Alternativas sobre Matéria e Transformações Químicas e Físicas Seminário 2: Concepções Alternativas sobre Ligações Químicas e Interações Intermoleculares e Dissolução
20/10 (6 ^a)	Seminário 3: Concepções Alternativas sobre Equilíbrio Químico
23/10 (2 ^a)	Atividade Avaliativa 1 (dupla): Como lidar com as ideias dos alunos?
27/10 (6 ^a)	Modelos: Atividade Introdutória
30/10 (2 ^a)	Modelos: Discussão dos Textos 6.1 e 6.2
03/11 (6 ^a)	Atividade de modelagem
06/11 (2 ^a)	Atividade de modelagem
10/11 (6 ^a)	Atividade de modelagem
13/11 (2 ^a)	Atividade de modelagem
17/11 (6 ^a)	Atividade de modelagem
20/11 (2 ^a)	Analogias: Discussão dos Textos 7 e complementares (8, 9 e 10)
24/11 (6 ^a)	Analogias: Discussão de comparações elaboradas por professores e futuros professores de Química
27/11 (2 ^a)	Discussão do Texto 11 e 12 : Obstáculos epistemológicos de Bachelard.
01/12 (6 ^a)	Discussão do Texto 13 : Obstáculos epistemológicos de Bachelard (Analogias).
04/12 (2 ^a)	Não haverá aula: Semana da Química

08/12 (6ª)	Discussão dos Textos 14 e 15 : Analogias e Modelos em Livros Didáticos
11/12 (2ª)	Atividade Avaliativa 2 (individual) : Obstáculos epistemológicos e Analogias em Livros Didáticos
15/12 (6ª)	Planejamento da aula simulada
18/12 (2ª)	Planejamento da aula simulada
22/12(6ª)	Planejamento da aula simulada
24 a 31/12	Recesso escolar
01/01	Feriado: Confraternização universal
02 a 14/01	Recesso escolar
15/01 (2ª)	Aula simulada: Atividade avaliativa 3 (grupo 1)
19/01 (6ª)	Aula simulada: Atividade Avaliativa 3 (grupo 2)
22/01 (2ª)	Aula simulada: Atividade Avaliativa 3 (grupo 3)
26/01 (6ª)	Atividade de sondagem_ currículo
29/01 (2ª)	Discussão do Texto 16
02/02 (6ª)	Discussão do Texto 17
05/02 (2ª)	Atividade Avaliativa 4 : Inter-relação das ideias dos textos 16 e 17
09/02 (6ª)	Atividade Avaliativa 5 (individual) : Sobre a Maneira de Ensinar a Química (Lavoisier)
12/02 (2ª)	Recesso acadêmico
16/02 (6ª)	Divulgação das notas
19/02 (2ª)	Exame Especial

4. Avaliação:

- ★ *Seminário concepções alternativas: 2,0*
Deverá sintetizar as principais concepções alternativas referentes a cada tema, com exemplos e ilustrações. Todos integrantes do grupo deverão participar. O grupo deverá organizar a discussão com a turma.
- ★ *Atividade avaliativa (1) Como lidar com as ideias dos alunos? 1,0*
- ★ *Atividade avaliativa (2): Obstáculos epistemológicos; Analogias e Modelos em Livros Didáticos: 1,0*
- ★ *Atividade avaliativa (3): Aula simulada (planejamento + desenvolvimento da aula) 2,0*
- ★ *Atividade avaliativa (4): Inter-relação entre as ideias dos textos 19 e 20: 1,0*
- ★ *Atividade avaliativa (5): Sobre a Maneira de Ensinar a Química: 1,0*
- ★ *Atividade de modelagem: 2,0*

5. Referências Bibliográficas:

Texto 1: Chapuz, A.; Gil Pérez, D.; Pessoa A. et al. Defesa do construtivismo: que entendemos por posições construtivistas na educação em ciência. In: Cachapuz et al. (Orgs.). **A Necessária Renovação do Ensino de Ciências**. São Paulo: Cortez, p. 109-123, 2005.

Texto 2: Duit, R.; Treagust, D. Conceptual change: a powerful framework for improving science teaching and learning. *International Journal of Science Education*. v.5. n. 6, p.671-688, 2003.

Texto 3: Mortimer, E. Construtivismo, Mudança Conceitual e o Ensino de Ciências: Para Onde Vamos? *Investigações em Ensino de Ciências*, p. 20-39, 1995.

Texto 4: Driver, R.; Asoko, H.; Leach, J.; Mortimer, E.; Scott, P. Construindo conhecimento científico na sala de aula. *Química Nova na Escola*, p. 31-40, 1999.

Texto 5: Nakhleh, M. Why some students don't learn Chemistry (Por que os estudantes não aprendem Química). *Journal of Chemical Education*. v. 69, n.3, p.191-196, 1992. Tradução Luiz Otávio Amaral.

Texto 6.1: Dissertação de Ariadne Queiroz dos Santos (2008) – Contribuições do ensino de ligação iônica baseado em modelagem ao desenvolvimento da capacidade de visualização – Páginas 5 a 15 e 24 a 35 (capítulo 2).

Texto 6.2: JUSTI, R. Modelos e modelagem no ensino de química: Um olhar sobre aspectos essenciais pouco discutidos. In: DOS SANTOS, W.L.P.; MALDANER, O.A. (Orgs.). Ensino de Química em Foco. Ijuí: Unijuí. 2010.

Texto 7: Mozzer, N. B.; Justi, R. S. “Nem Tudo que Reluz é Ouro”: Uma discussão sobre analogias e outras similaridades e recursos utilizados no ensino de Ciências. Revista Brasileira de Pesquisa em Educação em Ciência, v. 15, n. 1, p. 123-147, 2014.

Texto complementar 8: Glynn, S. M. Methods and strategies: Teaching with analogies. *Science and Children*, 44(8), p. 52-55, 2007. *Leitura Complementar*

Texto complementar 9: Venville, G. J. The focus-action-reflection (FAR) guide - Science teaching analogies. In A. G. Harrison & R. K. Coll (Eds.), Using analogies in middle and secondary science classrooms: The FAR guide-an interesting way to teach with analogies. California: Corwin, p. 22-31, 2008. *Leitura Complementar*

Texto complementar 10: Clement, J., & Brown, D. E. Using analogies and models in instruction to deal with students' preconceptions. In J. Clement (Ed.), Creative Model Construction in Scientists and Students: The role of imagery, analogy and mental simulations. Dordrecht: Springer, p. 139-155, 2008. *Leitura Complementar*

Texto 11: Lopes, A. R. C. Contribuições de Gaston Bachelard ao ensino de ciências. *Enseñanza de las Ciencias*, Barcelona, Universidade Autônoma de Barcelona, v. 11, n. 3, p. 324-330, 1993.

Texto 12: Lopes, A. R. C. Livros didáticos: obstáculos ao aprendizado da ciência química I – obstáculos animistas e realistas. *Química Nova*, São Paulo, v. 15, n. 3, p. 254-261, 1992.

Texto 13: Andrade, B. L.; Ferrari, N. As Analogias e Metáforas no Ensino de Ciências à Luz da Epistemologia de Gaston Bachelard. *Ensaio- Pesquisa em Educação em Ciências*, v. 2, n. 2, p. 1-11, dez. 2002.

Texto 14: Monteiro, I. G., & Justi, R. Analogias em livros didáticos de química brasileiros destinados ao ensino médio. *Investigações em Ensino de Ciências*, 5, 67-91, 2000.

Texto 15: Souza, V. C. A., Justi, R., & Ferreira, P. F. M. Analogias utilizadas no ensino dos modelos atômicos de Thomson e Bohr: uma análise crítica sobre o que os alunos pensam a partir delas. *Investigações em Ensino de Ciências*, 11(1), 7-28, 2006.

Texto 16: Função social: o que significa o ensino de química para formar o cidadão? Santos, W. L. e Schnetzler, R. P., *Química Nova na Escola*, 1996.

Texto 17: Robin Millar. Um currículo de ciências voltado para a compreensão por todos. *Ensaio*, 5(2), 2003.

Referências Bibliográficas para os seminários sobre concepções alternativas:

Seminário 1: concepções sobre matéria, transformações químicas e físicas.

1. Andersson, B. (1990). Pupils' Conceptions of Matter and Its Transformations (Age 12-16). *Studies in Science Education*, 18, 53-85.
2. Kind, V. Más allá de las apariencias: Ideas previas de los estudiantes sobre conceptos básicos de química. México: Aula XXI Santillana. 2004
3. Eduardo F. Mortimer; Luciana C. Miranda. Concepções de estudantes sobre reações químicas. *Química Nova na Escola*, n. 6, 1995.
4. Rosa, M. T. P. S.; Schnetzler, R. P. Sobre a importância do conceito de transformação química no processo de aquisição do conhecimento químico. *Química Nova na Escola*, n.8, 1998.
5. Mortimer, E. Concepções atomistas dos estudantes. *Química Nova na Escola*, n.1, 1995.

Seminário 2: concepções sobre ligações químicas, interações intermoleculares e dissolução.

1. Eduardo F. Mortimer; Gerson Mol; Lucienir P. Duarte. Regra do octeto e teoria da ligação química no ensino médio: dogma ou ciência? *Química Nova*, 1994.

2. Fernandez; Marcondes. Concepções dos estudantes sobre ligações químicas. *Química Nova na Escola*, 2006.

3. Paula Cristina Cardoso Mendonça. 'Ligando' às ideias dos alunos à ciência escolar: Análise do processo de ensino de ligações iônicas por modelagem. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008. Capítulo II e Apêndice I.

4. Moreira, C. I. F. *Recursos digitais para o ensino sobre solubilidade*. (Dissertação de Mestrado), Universidade do Porto, Porto, 2006. p. 42-46.

5. Echeverría, A. R. (1996). Como os estudantes concebem a formação de soluções. *Química Nova na Escola*, 3, 15-18.

6. Mozzer, N. B. *O entendimento conceitual do processo de dissolução a partir da elaboração de modelos e sob a perspectiva da Teoria de Campos Conceituais*. (Tese de Doutorado), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013. Capítulo 4.

Seminário 3: concepções sobre equilíbrio químico

1. Machado, A. H.; Aragão, R. M. R. Como os estudantes concebem o estado de equilíbrio químico. *Química Nova na Escola*, n. 4, nov. 1996.

2. Carobin, C; Serrano, A. Uma revisão das concepções alternativas em Equilíbrio Químico dentro do enfoque dos diferentes níveis de representação. *Acta Scientiae*, v.9, n.2, jul./dez. 2007.

3. Milagres, V. S. O.; Justi, R. S. Modelos de Ensino de Equilíbrio Químico – Algumas Considerações Sobre o que Tem Sido Apresentado em Livros Didáticos do Ensino Médio. *Química Nova na Escola*, n. 13, maio 2011.

7.2 Anexo 2: Material Utilizado pelo Pesquisador na Condução das Atividades Propostas

AULA 1

Momentos:

Inicialmente será explicado que a proposta de modelagem que eles vivenciarão será parte do meu TCC. Será dito aos estudantes de Prática de Ensino de Química 1 que essa parte da disciplina se trata de aulas destinadas à vivência de uma atividade de modelagem, que poderá contribuir para a formação deles como estudantes da graduação e futuros professores de química.

Será discutido também que estamos acostumados com aulas tradicionalmente centradas no professor, com os estudantes participando passivamente dos processos de ensino e de aprendizagem; ou seja, aulas em que geralmente o professor explica a matéria e os estudantes fazem poucas intervenções, quase não tendo espaço para manifestar suas opiniões e ideias. Isso dificulta o acesso aos conhecimentos prévios dos estudantes e aos problemas relacionados à aprendizagem pelos quais os eles possam estar passando. Uma formação mais centrada no estudante pode possibilitar não apenas o desenvolvimento de conhecimentos de conteúdo, mas também um raciocínio mais consciente e crítico sobre o assunto estudado. Isso poderá contribuir para formação de sujeitos mais engajados socialmente.

Outro ponto abordado com os licenciandos será o de que várias pesquisas da área de Educação apontam para o fato de que, mesmo após discutir que o ensino não deva ocorrer centrado no professor, mas no estudante, muitos professores após formados adotam metodologias tradicionais de ensino. Essas pesquisas apontam que isso se deve ao fato de que um dos aspectos que mais influencia a forma como um professor ministra suas aulas são as experiências vivenciadas por eles enquanto estudantes tanto na educação básica quanto no ensino superior. Assim, apenas discutir maneiras possíveis de se trabalhar de forma alternativa não é suficiente para garantir que esses futuros professores saberão como implementar esse tipo de atividade em suas aulas.

Por isso, é preciso que os professores em formação vivenciem e elaborem aulas baseadas em pesquisas recentes da área de Ensino de Química. Neste sentido, espera-se que as atividades de modelagem que eles vivenciarão contribuam para a forma como eles planejarão e ministrarão suas aulas quando forem professores.

Será distribuído aos estudantes um texto em uma folha impressa. Esse texto é uma reportagem retirada da revista *Época Negócios*, intitulada “Casos de Aids aumentam 3% no

Brasil, alerta ONU”, publicada no dia 20 de julho de 2017, que relata que os casos de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) no Brasil aumentaram 3% nos últimos anos. O texto apresenta um Panorama Mundial referente ao aumento ou diminuição do número de novos casos e mortes devido à doença em diferentes regiões do mundo. A reportagem aponta também para a forma como as terapias antirretrovirais têm contribuído para o controle da doença.

Após a leitura, será pedido aos estudantes que comentem o texto, expressando suas opiniões e ideias. Em seguida, serão discutidas oralmente 3 questões, referentes ao texto. A partir da primeira questão: “a que se deve a diminuição do número de mortes de pessoas com AIDS na América Latina?”; espera-se que, com base no texto, os estudantes discutam a importância dos medicamentos e da forma como as políticas locais atuam na forma de distribuição desses medicamentos. Na segunda questão solicita-se a eles que levantem hipóteses sobre a razão do aumento do número de pessoas com a doença no Brasil. Na questão 3, é pedido que citem medidas que acreditem ser importante para a redução do número de infecções pelo vírus. A questão 1 pode ser respondida com a leitura do texto; já para responder as questões 2 e 3 eles terão de usar conhecimentos prévios e informações disponíveis em outras fontes para debater o assunto.

Optou-se por trabalhar dentro de uma perspectiva de contextualização do conhecimento científico, uma vez que várias pesquisas na área de ensino apontam para a contextualização como uma ferramenta poderosa para engajar os estudantes na atividade que se pretende trabalhar e para a aprendizagem conceitual. Por isso, a discussão sobre a reportagem visa despertar o interesse deles, e fazê-los refletir sobre um tema atual e auxiliá-los na compreensão de conceitos fundamentais relacionados à bioquímica, os quais professores de Ciências precisam estar preparados para discutir em salas de aula do Ensino Médio.

Dando início à etapa de *criação de modelos* da modelagem, visando *definir os objetivos dos modelos* que serão elaborados pelos estudantes, será fornecido um texto em forma de caso, contextualizando a situação-problema. O caso traz uma situação-problema hipotética, em que os estudantes têm de se imaginar como químicos orgânicos sintéticos que devem decidir entre duas substâncias e escolher qual delas enviariam para uma empresa dar continuidade a testes biológicos visando avaliar aquela que apresentaria maior eficiência para o tratamento da AIDS. Para isso os eles terão que trabalhar utilizando dentre outros recursos a química teórica para resolver o problema. A situação hipotética será lida com eles e será dado

certo tempo para que os mesmos prevejam como poderão resolver a questão-problema proposta.

Síntese dos eventos:

Momento	Tempo previsto (minutos)
Apresentação da proposta e conversa inicial com os estudantes	10 min
Leitura da reportagem	12 min
Questões para nortear a discussão da reportagem	18 min
Apresentação da questão problema por meio de um caso	10 min

AULA 2

Momentos:

Dando continuidade à etapa de *criação de modelos*, visando o fornecimento de informações sobre as entidades modeladas, serão dadas explicações sobre o vírus HIV. Será dito aos estudantes que existem dois tipos de HIV: o HIV-1 e o HIV-2, definindo em quais regiões do mundo cada vírus é responsável majoritariamente pelas infecções. Os estudantes também terão acesso ao conhecimento sobre a diferença entre ser portador do vírus HIV e possuir a doença AIDS. A forma como o vírus se comporta no corpo humano será explicada.

Em seguida, a estrutura do vírus será discutida, apresentando as partes que o compõem e como o vírus utiliza a célula para se reproduzir, destacando a importância das enzimas protease, transcriptase e integrase no processo de replicação viral. Essas explicações são fundamentais para que os estudantes *tenham experiências com o alvo*.

A explicação será feita de forma expositiva dialógica, ou seja, na medida em que os conceitos forem sendo explicados, serão feitas perguntas aos estudantes, como: Vocês sabem qual é a diferença entre a pessoa possuir o vírus HIV e estar com a doença AIDS? Para a explicação da estrutura do vírus e do ciclo de reprodução do mesmo serão projetados desenhos no quadro, os quais representam esquematicamente esses aspectos. Por meio dessa explicação, espera-se que fique claro o papel das três enzimas citadas anteriormente para a replicação do vírus no organismo.

A folha que foi distribuída com o caso possui 6 questões e será pedido que as resolvam. Essas questões visam auxiliá-los na seleção de aspectos que serão usados para descrever a entidade modelada, na etapa de *criação dos modelos* estimulando-os a pensar nas possíveis formas de inibir a reprodução do vírus. Nesse momento, poderão ter uma visão mais ampla sobre como a química medicinal atua. Será dado tempo eles para que respondam as questões da folha distribuída.

Em seguida, será feita a discussão dessas questões: A questão 1 solicita que pensem em maneiras a partir das quais o medicamento poderia inibir a replicação viral. Espera-se que com essas questões eles reflitam sobre possíveis maneiras com que um fármaco poderia atuar (por exemplo: interagindo com a estrutura do vírus de forma a impedir ou dificultar alguma função essencial a sua sobrevivência). Visando chamar a atenção dos estudantes para o importante papel das enzimas no processo de replicação viral, na questão 2, será perguntado o que eles sabem sobre isso. O objetivo dessa questão é a discussão de que as enzimas irão funcionar como catalisadores, ou seja, fazem com que uma determinada reação ocorra por um mecanismo que seja energeticamente mais favorável.

Na questão 3, pergunta-se em que acarretaria a inibição das enzimas que participam do ciclo de reprodução do vírus. Nesta fase eles deverão descrever o que implicaria a inibição de cada uma das três enzimas (por exemplo: se a enzima integrase não exercer sua função, o DNA viral não se fundirá ao DNA da célula infectada e, por isso, a célula não irá produzir as estruturas necessárias à formação de novos vírus). Contudo, nessa questão eles podem dar respostas bem gerais, como: o vírus deixará de produzir estruturas essenciais a sua replicação.

Já na questão 4, solicita-se que expliquem, especificamente, a consequência da inibição da HIV-1 protease. Nessa questão, espera-se que respondam que não serão formadas proteínas necessárias para a formação de um novo vírus, uma vez que o polipeptídeo sintetizado para dar origem às proteínas virais não será clivado (“quebrado”) pela protease. Com essa questão, objetiva-se estimular os estudantes a refletirem sobre a importância da protease viral em seu ciclo de reprodução.

Na questão 5, pergunta-se se a enzima HIV-1 protease seria um bom alvo para o teste da atividade teórica do fármaco. Espera-se que reflitam que, uma vez que esta enzima desempenha um papel importante no ciclo de reprodução do vírus, ela é um bom candidato a alvo para os fármacos.

Na questão 6, pergunta-se se eles acham necessário ter conhecimento sobre a estrutura da enzima para se pensar em como o medicamento atuaria sobre ela. Essa questão visa guiar os estudantes a pensarem na importância do conhecimento sobre a estrutura e comportamento da enzima para a avaliação da atividade teórica dos compostos sobre ela.

Síntese dos eventos:

Momento	Tempo previsto (minutos)
Explicação sobre o ciclo de reprodução vírus HIV	20 min
Resolução das questões	15 min
Discussão das respostas dos estudantes	15 min

AULA 3

Momentos:

A aula 3 será iniciada com uma explicação sobre o que são enzimas, proteínas e peptídeos, o que são aminoácidos e sua função de unidade constituinte destas substâncias. Parte das informações que serão dadas neste momento da aula estará presente em uma folha que será distribuída.

As explicações serão feitas de maneira expositiva dialógica. Por exemplo, quando for explicada a formação da ligação peptídica, os estudantes serão consultados sobre como eles imaginam que a ligação entre os aminoácidos ocorra. Essa parte da atividade é importante para dar continuidade às *experiências com o alvo*.

Em seguida, eles serão organizados em duplas. Será solicitado a eles que resolvam a questão 1, a qual pede que escrevam a fórmula estrutural de um peptídeo formado por certos aminoácidos indicados pelo pesquisador. Neste momento, irão expressar uma representação bidimensional para o peptídeo informado. Também será solicitado que eles proponham um modelo que represente tridimensionalmente o peptídeo, usando para isso bolinhas de isopor coloridas e palitos de dente (*etapa de expressão de modelos*). Os estudantes serão informados de que os peptídeos para os quais eles estão propondo uma representação da estrutura são parte da proteína HIV-1 protease. (O professor deve fornecer um trecho do peptídeo Leu-Leu-Asp-Thr-Gly-Ala-Asp-Asp-Thr-Val-Ile-Glu-Glu-Met-Ser com quatro ou cinco resíduos de aminoácidos).

Em seguida, ocorrerá a *etapa de teste do modelo* do processo de modelagem. Nesta proposta ela será constituída de três testes. O *teste 1* foi elaborado com o objetivo de estimulá-los a analisarem se o modelo do peptídeo que eles propuseram se adequa à geometria dos átomos prevista pela teoria de repulsão dos elétrons da camada de valência (VSEPR). Em seguida, será pedido aos estudantes que formem um peptídeo com 15 resíduos de aminoácidos (Leu-Leu-Asp-Thr-Gly-Ala-Asp-Asp-Thr-Val-Ile-Glu-Glu-Met-Ser) a partir da união dos peptídeos propostos pelas duplas. O modelo tridimensional será montado em uma grande mesa ou bancada. Isso se justifica devido à extensão da molécula.

A escolha de se trabalhar com uma molécula tão grande foi tomada levando-se em consideração que a partir desse trecho da proteína seria possível discutir os diferentes fatores que influenciam em sua conformação. Além disso, previamente à proposta da atividade foram realizadas simulações de dinâmica molecular para avaliar se o peptídeo tenderia a se enovelar, fato que não ocorreu para trechos muito curtos.

Síntese dos eventos:

Momento	Tempo previsto (minutos)
Explicação sobre enzimas, proteínas, peptídeos e aminoácidos	10 min
Organização da sala	3 min
Questão 1 (proposição de um modelo tridimensional para peptídeos)	20 min
Questão 2 (consideração da geometria dos átomos em uma ligação química)	7 min
Construção do modelo da turma (peptídeo com 16 aminoácidos)	10 min

AULA 4

Momentos:

Inicialmente, os estudantes serão questionados sobre as possíveis dificuldades de manusear o modelo representado por bolinhas de isopor. Em seguida, será apresentado a eles outros materiais que poderiam ser utilizados por eles em suas representações (barbante e cliques coloridos).

Será pedido que se dividam em dois grupos de quatro pessoas e, em seguida, que transponham a representação com bolinhas de isopor para outra representação usando cliques coloridos ou barbante. Será criada uma legenda para a cor que representará cada grupo de átomos na molécula. Por exemplo: o grupo R da alanina usando um clique rosa, já o da histidina usando um clique verde.

Como parte do *teste 2* será levado um gráfico que evidencia a variação da energia livre de acordo com a conformação que uma proteína pode apresentar, ou seja, a molécula pode assumir diferentes conformações e estas serão energeticamente diferentes.

A questão 1 associada a esse teste traz a informação de que a conformação mais estável – ou a mais provável de uma determinada proteína assumir - é aquela que possui menor energia. Com base nisso, eles terão de pensar se é necessário reformular o modelo proposto por eles, uma vez que serão solicitados a representar o peptídeo em sua conformação energeticamente mais favorável. O objetivo dessa solicitação é auxiliar os estudantes a pensarem na relação entre o estabelecimento de interações intramoleculares e intermoleculares com a diminuição da energia do sistema.

Em seguida, será feita a socialização do modelo. Neste momento, deve-se fazer perguntas aos estudantes que os levem a justificar a razão da conformação representada em seu modelo ser a energeticamente mais favorável. Nesse momento, pesquisador deve fazer perguntas que estimulem a realização de testes mentais do modelo expresso por eles. Por

exemplo: Por que você colocou o aminoácido X interagindo com o aminoácido Y? Você acha que essa interação é energeticamente favorável? Por quê?

Posteriormente, será fornecida uma breve explicação sobre o que é potencial eletrostático e como se interpreta um mapa de potencial eletrostático, fornecendo como exemplo um dos aminoácidos cuja representação conste no material dos estudantes.

Como parte do *teste 3*, eles terão de pensar nas questões 2 e 3. Esse teste consiste em analisar imagens mostrando os potenciais eletrostáticos dos aminoácidos que compõem o peptídeo. Ele será realizado visando estimular os estudantes a pensarem na forma como estão distribuídos os elétrons em uma molécula e a reconhecerem que existem regiões de maior concentração de cargas positivas e outras regiões que possuem maior concentração de cargas negativas. Esta informação é importante para que pensem em possíveis interações que podem ocorrer dentro de uma molécula.

Após o *teste 3*, será realizada uma segunda socialização dos modelos propostos pelos grupos. A partir desse momento, espera-se que os modelos propostos levem em conta a forma como os elétrons se distribuem em uma molécula. Esse teste pode ser útil, pois caso na etapa de teste anterior eles ainda não tenham pensado em outras possibilidades de interações como eletrostáticas - além das interações intramoleculares e intermoleculares mais comuns -, esse teste pode auxiliá-los a levantar essa hipótese e a representar tais interações.

Síntese dos eventos:

Momento	Tempo previsto (minutos)
Organização da sala	3 min
Mudança na forma de representar o modelo (de bolinha de isopor para cliques ou barbante)	10 min
Questão 1 (energia do sistema)	10 min
Socialização do modelo após a discussão da questão 1	5 min
Explicação sobre potencial eletrostático	3 min
Questões 2 e 3 (potencial eletrostático)	10 min
Socialização do modelo após a discussão das questões 2 e 3	9 min

AULA 5

Momentos:

Ao iniciar a aula será pedido aos estudantes que se organizem nos dois grupos em que estão trabalhando. Será distribuída uma folha contendo as questões que guiarão a aula. Neste momento, eles vivenciarão o *teste 4* do processo de modelagem. A questão 1 traz um quadro contendo informações sobre a forma como os aminoácidos são classificados e sobre a sua

solubilidade em meio aquoso. Essa questão informa também que a proteína do vírus que está sendo trabalhada encontra-se em meio aquoso dentro do organismo.

Com base nessa informação, eles têm que avaliar se o modelo que eles propuseram para o peptídeo consegue explicar a forma como este interage com meio, ou seja, eles terão de pensar que os resíduos de aminoácidos contendo o grupo R polar interagirão mais fortemente com o meio aquoso; já aqueles que possuem o grupo R apolar não interagirão de forma eficaz com o meio, localizando-se mais na região central da proteína. Caso o modelo deles não dê conta de explicar tal comportamento, eles precisarão reformulá-lo, de modo que este consiga representar e explicar essas interações.

Em seguida será feita a socialização dos modelos. Neste momento, os estudantes terão que apresentar o modelo para toda a turma. Deverá ser explicado a partir do modelo como os grupos funcionais dos aminoácidos irão influenciar na conformação adotada pelo peptídeo. Cabe ao professor fazer perguntas solicitando que justifiquem diferentes aspectos do modelo proposto.

Em seguida, será pedido que resolvam a questão 2. Esta questão solicita que reflitam sobre como as interações intermoleculares e intramoleculares irão contribuir para que o peptídeo assuma a conformação mais estável. Pretende-se com essa questão que eles entendam que quanto mais forte forem as interações estabelecidas, menor será a energia do peptídeo e maior será sua estabilidade. Essa questão será discutida com a turma, em voz alta, após os estudantes a responderem por escrito. Será lembrado o papel da enzima HIV 1 protease no ciclo de replicação viral, dando ênfase ao aspecto de que, para que essa proteína exerça sua função, ela precisa se ligar ao substrato.

Em seguida, será pedido aos estudantes que resolvam a questão 3. Essa questão solicita a explicação do modo que eles acreditam que o fármaco poderia inibir o funcionamento da proteína. Após responderem a questão 3, será pedido a cada grupo que socialize sua resposta com o restante da turma. Essa questão visa fazer com que *elaborem modelos mentais*, pensando em como este fármaco poderia atuar inibindo a enzima e que expressem por escrito o modelo negociado com o grupo (*etapas de criação e expressão*).

Síntese dos eventos:

Momento	Tempo previsto (minutos)
Organização da sala	3 min
Questão 1/Teste 4 (solubilidade dos aminoácidos)	15 min
Socialização do modelo após o teste	7 min
Questão 2 sobre a relação entre interações e energia	5 min

Discussão da questão 2	5 min
Recordação da função da enzima HIV-1 PR	5 min
Questão 3 (raciocínio sobre como a substância atua sobre a enzima)	5 min
Socialização da resposta da questão 3	5 min

AULA 6

Momentos:

Será solicitado aos estudantes que proponham modelos que representem os compostos (fármacos) que eles irão avaliar com relação à eficiência anti-HIV (*etapas de criação e expressão*). Para isso, eles deverão levar em conta a estrutura bidimensional que foi apresentada para as duas substâncias no material do estudante. Eles poderão usar os materiais - como cliques, barbante ou outros - para modelar os compostos. O pesquisador passará nos grupos perguntando como eles representaram tais compostos e irá solicitar a eles justificativas para certos aspectos representados.

Na sequência, deverá ser resolvida a questão 2. Esta informa que o peptídeo com que eles estão trabalhando faz parte da enzima do vírus. Será pedido que proponham um modelo que represente como os fármacos poderiam atuar, inibindo o funcionamento deste peptídeo (supondo que este seja um trecho fundamental para o funcionamento da proteína viral) - *etapas de criação e expressão*.

Em seguida, cada grupo deverá explicar como o modelo que eles propuseram representa a inibição do funcionamento da protease viral pelos compostos. Nas representações e explicações dos estudantes, deve ficar bem claro de que forma os compostos estariam impedindo a enzima de funcionar ou dificultando seu funcionamento.

A questão 3 pede para que os explicitem quais são a abrangência e as limitações do modelo que eles propuseram. Em outras palavras, nesta questão os estudantes terão que dizer os aspectos da interação entre a enzima e o composto que o modelo deles dá conta de explicar. Espera-se que eles consigam perceber que o modelo proposto por eles é útil para se fazer previsões sobre possíveis formas de interação que podem ocorrer entre as substâncias candidatas a fármaco e a protease. Caracterizando se desta forma etapa de *avaliação do modelo*. Após eles responderem essa questão por escrito, cada grupo dirá o que respondeu.

A questão 4 dá continuidade a *avaliação do modelo* perguntando se é possível decidir qual dos dois compostos seria o melhor inibidor teórico da enzima HIV-1 protease. Deseja-se que eles percebam que não é possível decidir qual das substâncias será o melhor inibidor da

protease, já que neste modelo não é possível prever a energia de interação. Fazendo com que eles percebam que esta é uma das limitações do modelo que eles propuseram.

Na sequência, os estudantes terão de responder a questão 5 que pergunta como avaliar o melhor inibidor teórico da protease viral. É perguntado a eles se seria necessário utilizar outras formas de representar os compostos e a proteína e/ou outros modos de expressar os modelos. Essa questão será discutida de forma a apontar o computador como uma possível ferramenta para realizar este procedimento.

Síntese dos eventos:

Momento	Tempo previsto (minutos)
Questão 1 (proposição de um modelo para o fármaco)	5 min
Questão 2 (proposição de modelo para a interação fármaco-enzima)	5 min
Socialização do modelo	10 min
Questão 3 (avaliação do modelo)	10 min
Discussão da questão 6	5 min
Questão 4 (decisão sobre o melhor inibidor teórico da HIV-1 PR com base no modelo proposto)	5 min
Questão 5 (proposição de uma maneira de analisar qual dos compostos seria o melhor inibidor da enzima)	5 min
Discussão das questões 4 e 5	5 min

AULA 7

Momentos:

Na aula 7, os estudantes serão levados ao laboratório de modelagem. Eles serão separados em dois grupos e será pedido que cada grupo se acomode para trabalhar em um dos computadores disponibilizados. Neste momento inicial, serão distribuídas folhas com as questões sobre os procedimentos que serão realizados durante as duas aulas (7 e 8), as quais terão que responder à medida que prosseguirem nas tarefas.

Será solicitado a eles que entrem no banco de dados de proteínas (PDB). Os estudantes deverão pesquisar neste banco de dados uma proteína cujo código foi fornecido a eles na folha de questões. Eles terão que procurar informações sobre essa proteína, tais como: a massa molecular; o número de resíduos de aminoácidos, entre outras. Essas informações disponíveis no PDB servem para que tenham noção da dimensão da proteína e sobre a forma como a estrutura de uma proteína pode ser determinada.

Os estudantes procurarão no banco de dados diferentes modelos de uma mesma proteína. Deverão justificar o porquê de existirem essas diferentes maneiras de representá-la. Essa discussão pode contribuir para que visualizem que uma mesma entidade pode ser

representada de diferentes formas, dependendo do que se deseja enfatizar ou avaliar. No site, eles encontrarão representações em estrutura secundária, representações por subunidades, entre outras. Conhecer um banco de dados é importante, pois os estudantes do curso de química licenciatura poderão ter contato com um ambiente onde cientistas disponibilizam informações; algo que pode contribuir para que estes futuros professores aprendam um pouco sobre o processo de comunicação científica nessa área, além de favorecer novas *experiências com o alvo*.

Será solicitado a cada grupo que desenhe a estrutura tridimensional para um dos candidatos a fármaco. Um grupo deverá modelar tridimensionalmente um composto e o outro grupo, o outro composto, usando para isso o software Spartan Pro. Neste momento eles vivenciarão as etapas de *criação e expressão* de um modelo computacional para o fármaco.

Após modelarem os compostos no software, será pedido que apliquem a função “minimização de energia” e observem o que acontece com a estrutura da molécula. Espera-se que seja notado que, embora tenham desenhado os átomos em sua geometria convencional, ao aplicar a função “minimização de energia” as distâncias de ligação entre os átomos serão alteradas assim como os ângulos de ligação. Isso acontece pois, embora sejam atribuídos ângulos de ligação para os átomos em certa geometria (por exemplo 109,5 para os hidrogênios ligados a um carbono tetraédrico), as interações intramoleculares da estrutura tendem a fazer com que os ângulos “se ajustem” para que a molécula tenha a menor energia possível, assumindo assim a conformação mais estável. Eles deverão responder à questão 6 que pede que eles interpretem esse ajuste de conformação na molécula.

Síntese dos eventos:

Momento	Tempo previsto (minutos)
Apresentação do laboratório LMM-NM aos estudantes	10 min
Exploração do PDB e a estrutura tridimensional da enzima	15 min
Modelagem do fármaco no software Spartan Pro e cálculo associado à minimização de energia	15 min
Discussão da minimização de energia	10 min

AULA 8

Momentos:

Inicialmente, será explicado como o software Molegro Virtual Docker funciona, sua utilidade para calcular a energia de interação entre um receptor e um ligante e o princípio de realização dos seus cálculos.

Em seguida, será feita uma exposição demonstrativa e dialógica sobre a forma como uma proteína deve ser preparada para ser analisada neste software. Um exemplo de questão que o pesquisador poderá fazer nesse momento é: Por que seria necessário deixar os resíduos de aminoácido que compõe o sítio ativo flexíveis? Isso para que eles sejam guiados a refletir que, uma vez que o cálculo leva em consideração a interação entre um ligante e seu receptor e que, na prática, a estrutura de ambos teriam flexibilidade, eles podem alterar sua conformação de modo a maximizar a interação, passando por diferentes conformações com diferentes resultados de energia de interação.

O pesquisador irá mostrar como é feito o *docking* (ancoramento molecular) procedimento no qual se pode atribuir um valor de energia de interação, entre uma molécula ativa e uma proteína, para cada uma das diferentes conformações que podem ser adotadas por esse sistema. Ele mostrará a cavidade da proteína que representa o sítio ativo, explicando quais comandos devem ser dados ao computador para que este realize o cálculo com sucesso.

Não será pedido aos grupos que realizem a ancoragem molecular (*docking*) para os dois fármacos, pois enquanto o computador roda o cálculo, nada é efetivamente observado na tela do computador. Este processo demora cerca de 20 minutos, considerando-se a quantidade de conformações que se pretende analisar. Por esse motivo, os estudantes deverão passar diretamente para a etapa de análise dos resultados. Para isso, o pesquisador já terá realizado os cálculos previamente e os estudantes deverão abrir os resultados e interpretá-los. O auxílio do pesquisador nessa aula se dará, sobretudo, por meio de informações sobre quais as abas do software deverão ser abertas.

Após analisar os resultados, eles deverão responder as questões 1, 2 e 3. Os estudantes deverão analisar comparativamente os resultados referentes aos dois compostos. As questões perguntam sobre quais são os valores de energia de interação entre a enzima e os compostos A e B. Em especial, a questão 2 pede para que eles expliquem o porquê de diferentes conformações terem valores de energia diferentes. Nas questões 1 e 3 eles farão anotações sobre os resultados obtidos da simulação.

As questões 1, 2 e 3 referem-se à *etapa de teste do modelo* computacional, uma vez que os estudantes poderão analisar os compostos e a enzima assumindo determinadas conformações devido às interações que foram previamente calculadas pelo computador.

Síntese dos eventos:

Momento	Tempo previsto (minutos)
Cálculo de energia de interação usando o software Molegro	20 min

Virtual Docker**Análise dos resultados (ligações de hidrogênio, conformação do fármaco e do sítio ativo, energia de interação)**

30 min

AULA 9

Momentos:

Na aula 9, após os estudantes se dividirem em grupos, será distribuído uma nova folha contendo três questões. Será pedido que resolvam as questões 1 e 2. A primeira pergunta pede a eles que expliquem o motivo da enzima alterar sua conformação quando inibida pelo composto, e que identifiquem quais aspectos o modelo concreto proposto não dava conta de explicar em relação ao modelo computacional (limitações). Espera-se com essa questão que pensem nas características do alvo que está sendo modelado para estabelecer essas comparações entre os modelos. A segunda pergunta solicita que eles identifiquem quais aspectos em ambos os modelos (concreto e computacional) seriam úteis para representar/explicar (abrangência) a entidade modelada (*etapa de avaliação*).

Na sequência, eles serão solicitados a responder a questão 3. Esta é constituída de três itens: A, que solicita que, com base nos conhecimentos adquiridos na proposta vivenciada, mapeiem a analogia, discutindo as relações de similaridade entre o domínio alvo (interação enzima-fármaco) e o domínio análogo (mecanismo chave-fechadura) e as limitações desta analogia; B, que solicita que eles avaliem a analogia “chave fechadura” discutindo se acreditam ou não que essa analogia é adequada para se descrever o fenômeno de interação entre o fármaco e a enzima, justificando a resposta fornecida, (*etapa de avaliação de um modelo de ensino*); e C, que solicita que eles elaborem uma nova comparação, mapeiem as similaridades e apontem as limitações da mesma, caso a resposta ao item B tenha sido negativa (neste momento eles têm de *elaborar e expressar* uma nova analogia, um modelo verbal).

Síntese dos eventos:

Momento	Tempo previsto (minutos)
Organização da sala	3 min
Resolução das questões 1 e 2	12 min
Discussão das questões 1 e 2	10 min
Questão 3 (avaliação da analogia chave-fechadura)	25 min

AULA 10

Momentos:

Inicialmente, será fornecido um tempo adicional para que eles finalizem a resolução da questão 3. Em seguida será feita a socialização das respostas às questões 1 a 3 da aula anterior.

Na sequência, serão solicitados a responder a questão 1, que pede que escrevam um parecer informando qual dos dois compostos seria o melhor inibidor teórico da protease viral. Neste pequeno texto eles deverão explicar, com base no que estudaram, a indicação de um dos medicamentos para a empresa realizar os testes posteriores. Finalmente, será pedido a cada grupo que leia o seu parecer e que discuta com os colegas suas explicações e justificativas. Neste momento, o pesquisador buscará retomar alguns aspectos da discussão, de forma a sistematizar os conhecimentos elaborados.

Síntese dos eventos:

Momento	Tempo previsto (minutos)
Continuação da resolução das questões relacionadas a analogia	5 min
Socialização das respostas	15 min
Questão 1 (redação do parecer)	20 min
Leitura do parecer para toda a turma	10 min

7.3 Anexo 3: Material dos Estudantes

Aula 1

Texto 1:

Casos de Aids aumentam 3% no Brasil, alerta ONU

Estatística vai na contramão dos dados mundiais, que registraram uma queda

Aumentou o número absoluto de novos casos de Aids no Brasil, em tendência contrária ao que se registra na média mundial. Dados divulgados nesta quinta-feira (20), pela Unaiids, órgão das

Nações Unidas para lidar com a epidemia, apontam que o total de novas infecções a cada ano no Brasil aumentou em 3% entre 2010 e o ano passado. No mundo, essa taxa sofreu contração de 11%.



TESTES RÁPIDOS PARA DETECÇÃO DO VÍRUS HIV (FOTO: ANTONIO CRUZ/AGÊNCIA BRASIL)

A elevação no país é considerada pequena, passando de 47 mil novos casos em 2010 para 48 mil em 2016. Procurado, o Ministério da Saúde alegou que a grande população causa distorções na análise e teria sido melhor utilizar taxas de detecção da infecção, obtidas pela divisão do número de casos pelo número de habitantes. Assim, os dados epidemiológicos do Brasil indicariam a estabilização da epidemia, com viés de queda.

O número de mortes relacionadas com a Aids na América Latina diminuiu em 12% entre os anos 2000 e 2016, apesar dos dados "preocupantes" em países como a Bolívia, Guatemala, Paraguai e Uruguai.

No ano 2000 morreram na região cerca de 43 mil pessoas. Já em 2016 esse número caiu para 36 mil, um declínio a partir do aumento da disponibilidade de tratamentos antirretrovirais, segundo o último relatório apresentado em Paris (França) pelo órgão.

Este "progresso significativo" é impulsionado pela redução das mortes relacionadas com a Aids no Peru (62% entre 2000 e 2016), Honduras (58%) e Colômbia (45%), segundo informou a agência EFE.

O número de portadores de HIV na América Latina totalizou 1,8 milhões e as novas infecções seguem estáveis desde 2010, com quase 100 mil casos por ano.

A Unaiids revelou que a quantidade de soropositivos com acesso a tratamentos antirretrovirais quase dobrou em seis anos (58%), passando de 511.700 pessoas em 2010 para 1 milhão em 2016, o que coloca a região acima da média mundial (53%).

O órgão advertiu, no entanto, que "alguns países têm dificuldades em implementar seus programas" de medicação, como a Bolívia, onde apenas 25% das pessoas têm acesso ao tratamento, e o Paraguai, com 35%.

Na Venezuela, a crise econômica provocou a escassez "de muitos medicamentos essenciais, especialmente os antirretrovirais", acrescentou.

Na Bolívia, Uruguai, Paraguai e Guatemala, a mortalidade por Aids aumentou entre 2000 e 2016. No entanto, nos dois primeiros, os números reduziram nos últimos anos. No caso da Bolívia, desde o pico alcançado em 2012, verificou-se uma queda nas mortes. No Uruguai, os números também diminuiram após 2010.

Já na Guatemala, a taxa de aumento da mortalidade é superior a 4%, após estabilidade entre 2003 e 2011. No Paraguai, também houve um período de estabilidade entre 2005 e 2010, mas desde então ocorre um aumento.

No ano passado, cerca de um milhão de pessoas morreram por complicações relacionadas à Aids, mas o número, apesar de alto, representa uma "virada decisiva" no combate à doença, anunciou a Organização das Nações Unidas em relatório anual divulgado nesta quinta-feira. Há pouco mais de uma década, em 2005, o HIV provocou a morte de 1,9 milhão de pessoas.

"Nossos esforços deram resultado", comemorou o diretor executivo do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (Unaid), Michel Sidibé, segundo a Reuters. "Mas nossa luta para pôr fim à Aids está apenas começando. Vivemos tempos difíceis, e os avanços conquistados podem se apagar facilmente."

Segundo o relatório, o mundo tinha em 2016 36,7 milhões de pessoas infectadas pelo HIV, sendo que 19,5 milhões delas tinham acesso a tratamentos. Esses números mostram que, pela primeira vez, mais da metade dos pacientes está sendo atendida. O número de novas infecções também está em queda, ainda

Um dos problemas na América Latina é o elevado custo dos tratamentos "em vários dos países mais afetados pelo HIV", segundo o órgão, que elogiou as "licenças obrigatórias" promovidas pelo Brasil e o Equador, que permitem reproduzir um medicamento patenteado se não for para uso comercial.

O relatório aponta ainda que cerca de um terço dos soropositivos são diagnosticados em um estado avançado da doença, o que afeta "negativamente os esforços" médicos, segundo o relatório.

O HIV, classificado como ameaça para a saúde pública pela ONU, afeta um total de 36,7 milhões de mulheres e homens em todo o planeta, e desde a sua descoberta, em 1981, provocou 36 milhões de

mortes.

Mortes

que em ritmo lento para conter a epidemia. No ano passado, 1,8 milhão de pessoas foram infectadas, o que significa uma nova infecção a cada 17 segundos.

"Nós alcançamos a meta de 15 milhões de pessoas sob tratamento e estamos a caminho de dobrar esse número para 30 milhões e atingir a meta para 2020", disse Sidibé. "Nós vamos continuar escalando para alcançar todos que necessitem, não deixando ninguém para trás."

Desde o início da epidemia, na década de 1980, a Aids já provocou a morte de mais de 35 milhões de pessoas em todo o mundo. Mas os esforços de combate à doença estão surtindo efeito, com sinais particularmente encorajadores na África, o continente mais afetado pelo vírus. Nações do leste e do sul do continente lideram a luta, reduzindo novas infecções em 30% desde 2010, aponta o relatório. Malawi, Moçambique, Uganda e Zimbábue foram além, cortando as novas infecções em 40%.

Expectativa de vida

E com acesso a tratamentos, os pacientes estão vivendo mais e melhor. Em países do leste e do sul da África, por 2016.

"Comunidades e famílias estão prosperando enquanto a Aids está sendo repelida", disse Sidibé. "Enquanto controlamos a epidemia, os resultados de programas de saúde pública estão melhorando e as nações estão se fortalecendo."

O relatório alerta, entretanto, que os bons resultados não são compartilhados por todas as regiões. No Oriente Médio e no Norte da África, e na Europa Oriental e Ásia Central, as mortes relacionadas com a Aids aumentaram 48% e 38% respectivamente, principalmente pela falta de acesso a tratamentos.

Exceções dentro dessas regiões mostram que "quando esforços concentrados são feitos, os resultados acontecem", diz o relatório, citando a Argélia que aumentou a taxa de acesso a tratamentos para 76% em 2016, contra

exemplo, a expectativa média de vida cresceu em quase dez anos entre 2006 e

24% em 2010; Marrocos, que elevou a taxa de 16% para 48%; e Bielorrússia, de 29% para 45%.

Apesar de positivos, os resultados da política global de combate à Aids estão longe do ideal. Especialistas comemoraram os números alcançados, mas questionaram se os bilhões investidos ao longo das últimas duas décadas não deveriam ter gerado avanços ainda maiores.

"Quando você pensa no dinheiro gasto na luta contra a Aids, os resultados deveriam ter sido melhores", apontou em entrevista à Associated Press Sophie Harman, da Universidade Queen Mary, em Londres.

(Com informações do Estadão Conteúdo, Agência Brasil e Agência O Globo)

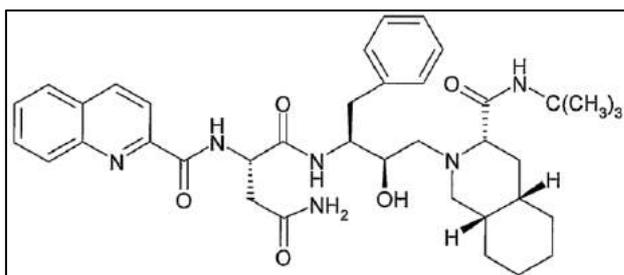
Fonte:

<http://epocanegocios.globo.com/Brasil/noticia/2017/07/casos-de-aids-aumentam-3-no-brasil-alerta-onu.html>. Acesso em: 06/10/2017

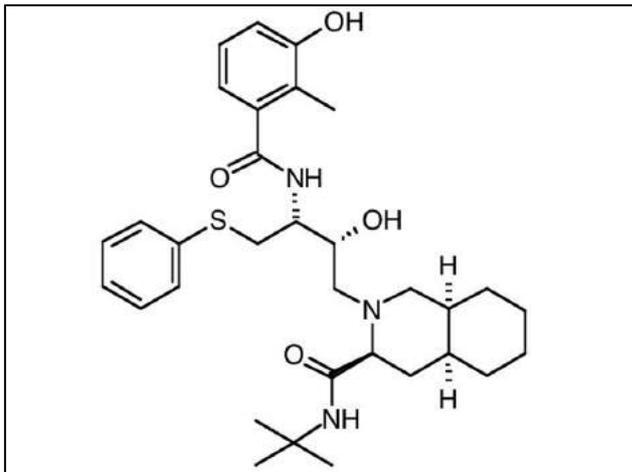
Texto 2:

O caso

Vocês são químicos orgânicos sintéticos e sintetizaram dois compostos candidatos a fármacos, que acreditam ter potencial para serem usados no tratamento da AIDS. Os compostos em questão apresentam estruturas semelhantes a medicamentos que já são utilizados no tratamento da doença. Vocês chamaram os compostos de A e B, sendo que a estrutura dos mesmos é apresentada a seguir:



Composto A



Composto B

Uma empresa se dispôs a fazer mais estudos, mas limitou-se a fazê-los para apenas um dos medicamentos. Vocês não possuem recursos para a realização de testes *in vitro*, ou seja, para avaliar a eficácia dos compostos diretamente no agente causador da doença. Resolveram, então, trabalhar usando a Química Teórica para avaliar qual dos dois medicamentos seria encaminhado para a empresa. Este deveria ser o melhor inibidor teórico de uma enzima do HIV participante do ciclo de reprodução do vírus. Para essa avaliação, seria necessário entender como este medicamento poderia atuar inibindo a enzima, sendo então preciso saber como é a estrutura da enzima e como ela se comporta.

Esse é o seu papel: decidir qual o melhor fármaco.

Aula 2

Questões:

1- Pensando na forma como o vírus se reproduz, de que maneira vocês acreditam que os compostos propostos poderiam atuar de modo a dificultar a replicação viral?

2- Qual é o papel das enzimas nas reações químicas (e bioquímicas)?

3- O vírus HIV possui algumas enzimas que desempenham papel fundamental em seu ciclo de reprodução. Explique o que acarretaria se essas enzimas fossem inibidas?

4 – Explique o que ocorreria se a enzima HIV-1 protease tivesse seu funcionamento interrompido ou dificultado.

5- A enzima HIV-1 protease seria um alvo interessante para se pensar em avaliar a atividade dos compostos propostos? Justifique.

6- É necessário que se compreenda como é a estrutura da enzima para pensar como poderia ser avaliada a atividade teórica dos fármacos na mesma? Por quê?

Ligação peptídica é o nome dado à ligação que os aminoácidos estabelecem na formação de proteínas. Diz-se que uma proteína é formada por resíduos de aminoácidos, isso porque ao ser formada a ligação, é eliminada uma molécula de água. A representação da reação da formação de uma ligação peptídica é mostrada na figura 2:

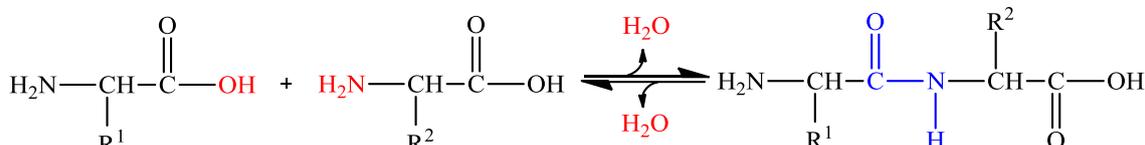


Figura 2: Representação da reação de formação de uma ligação peptídica.

O quadro a seguir apresenta o nome dos 20 aminoácidos constituintes das proteínas, sua abreviação e a letra que simboliza cada um deles:

Quadro 1: Nome, abreviatura e símbolo dos 20 aminoácidos constituintes das proteínas

Aminoácido	Abreviação	Símbolo
Glicina	Gly	G
Alanina	Ala	A
Prolina	Pro	P
Valina	Val	V
Leucina	Leu	L
Isoleucina	Ile	I
Metionina	Met	M
Fenilalanina	Phe	F
Tirosina	Tyr	Y
Triptofano	Trp	W
Serina	Ser	S
Treonina	Thr	T
Cisteína	Cys	C
Asparagina	Asn	N
Glutamina	Gln	Q
Lisina	Lys	K
Histidina	His	H
Arginina	Arg	R
Aspartato	Asp	D
Glutamato	Glu	E

Os peptídeos (biomoléculas formadas pela ligação peptídica de dois ou mais aminoácidos) são nomeados a partir do resíduo aminoterminal, que, por convenção, é colocado à esquerda. A figura 3 apresenta um exemplo de peptídeo, o pentapeptídeo seril-glicil-tirosil-alanil-leucina, Ser-Gly-Tyr-Ala-Leu, ou SGYAL:

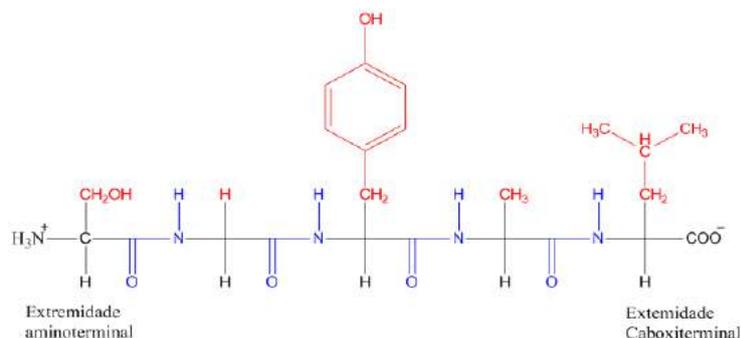


Figura 3: Representação do pentapeptídeo seril-glicil-tirosil-alanil-leucina (em vermelho o grupo R dos resíduos de aminoácido e em azul a ligação peptídica).

Fonte: NELSON, D. L; COX, M. M; Princípios de bioquímica de Lehninger. 6 ed. Editora Artmed: Porto Alegre, 2014. p. 75-89.

Questões:

1- Escreva a fórmula estrutural e proponha um modelo tridimensional, usando bolinhas de isopor, para representar o peptídeo que será fornecido pelo professor.

2- O modelo de repulsão dos pares de elétrons na camada de valência (modelo VSEPR) amplia a teoria da ligação química de Lewis para explicar a forma das moléculas, adicionando regras que explicam os ângulos de ligação assumidos pelos átomos. O modelo baseia-se na ideia de que, como os elétrons se repelem, os pares de elétrons tendem a se afastar o máximo possível. Observe as figuras 4 e 5 a seguir:

(As figuras 4 e 5 foram retiradas da seguinte fonte: ATKINS, P. W; JONES, L. Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente. 5. ed. Porto Alegre: Bookman, 2012.)

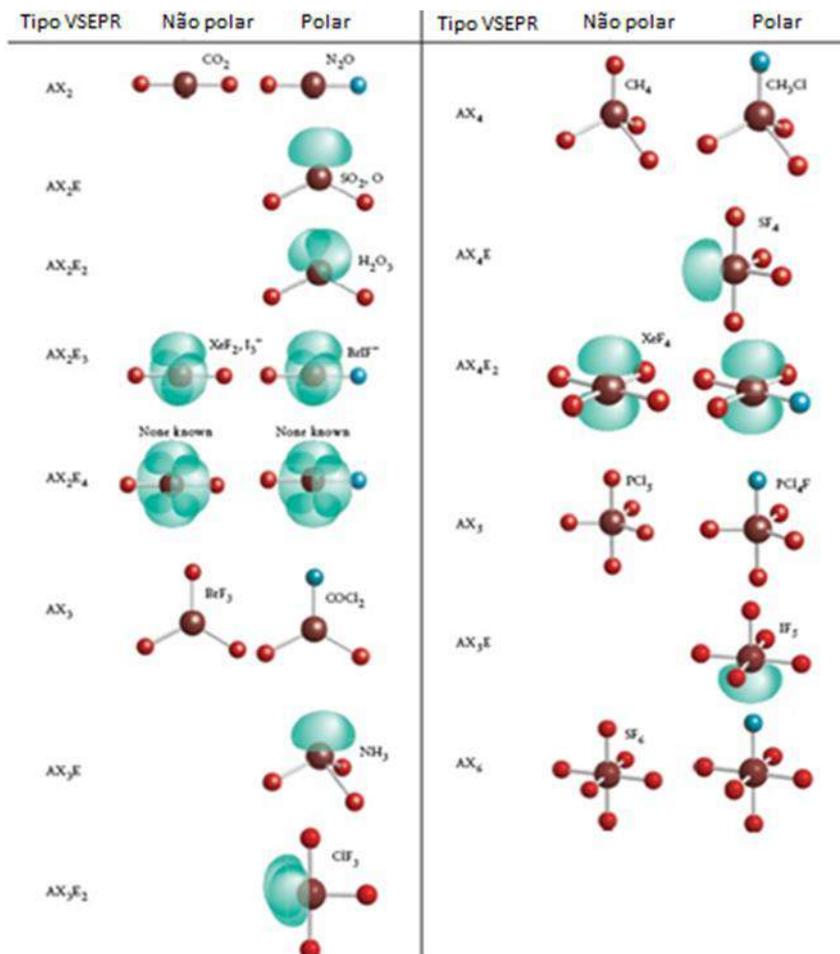


Figura 4: Representação de diferentes geometrias moleculares com base no modelo VSEPR.

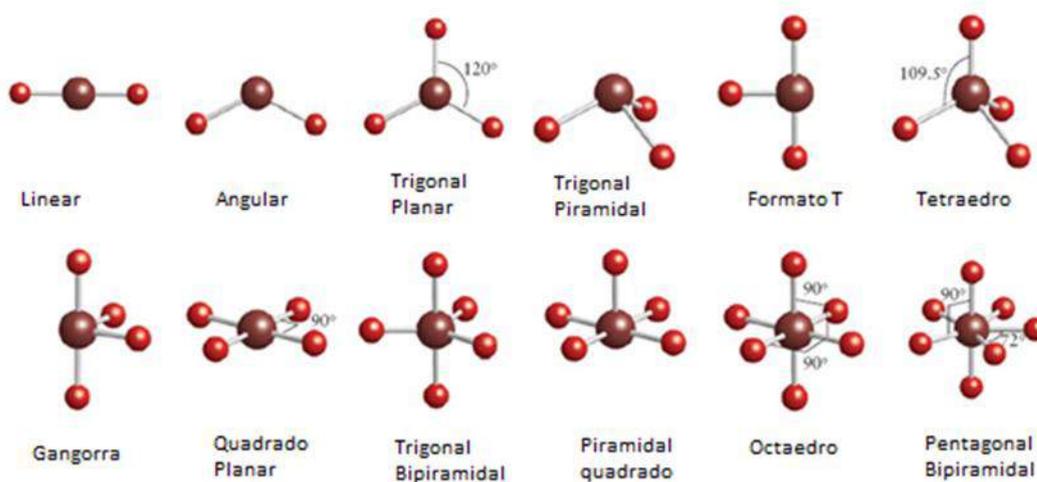


Figura 5: O nome e a representação das geometrias moleculares.

O modelo proposto por vocês leva em consideração a geometria adequada para a disposição dos átomos na cadeia peptídica com base no VESPR?

a) Em caso afirmativo, explique como.

b) Em caso negativo, proponha alterações no modelo elaborado por vocês para que o mesmo atenda ao VESPR e explique-as.

Aula 4

1- Uma proteína possui várias conformações possíveis. Entretanto uma molécula tende a assumir uma estrutura que seja a mais energeticamente favorável, ou seja, organiza-se de maneira que sua energia seja a menor possível. Fazendo uma análise termodinâmica, pode-se pensar no processo de dobramento de uma proteína como um tipo de funil de energia livre. Observe a figura 6 que representa a variação de energia envolvida no processo de dobramento de uma proteína genérica:



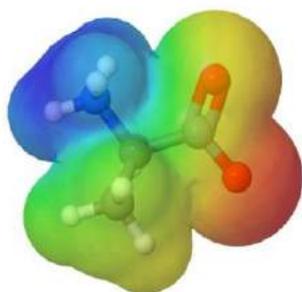
Figura 1: Energia livre de uma proteína genérica em função do seu grau de dobramento. (Adaptado de: NELSON, D. L.; COX, M. M; Princípios de bioquímica de Lehninger. 6 ed. Editora Artmed: Porto Alegre, 2014. p. 75-89.)

Como você sabe, uma enzima é formada a partir de aminoácidos ligados entre si. Proponha um modelo que represente a estrutura tridimensional para o peptídeo Leu-Leu-Asp-Thr-Gly-Ala-Asp-Asp-Thr-Val-Ile-Glu-Glu-Met-Ser que vocês acreditam ter a menor energia livre, ou seja, a conformação mais estável para esse peptídeo. Justifique sua resposta.

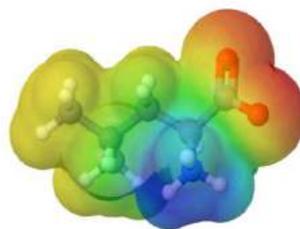
2- O quadro 1 apresenta mapas de potenciais eletrostáticos para os aminoácidos que compõem o peptídeo para o qual vocês propuseram o modelo. Lembre-se que quando um aminoácido se liga a outro, uma molécula de água é liberada. Lembre-se também que o que difere um aminoácido de outro é o grupo R. Interprete as figuras de potencial eletrostático e com base nisso avalie se é necessário fazer alguma alteração no modelo proposto por vocês.

Quadro 1: Mapas de potenciais eletrostáticos para os aminoácidos do peptídeo que está sendo modelado. (Fonte: Imagens obtidas via cálculos no *software* Jmol).

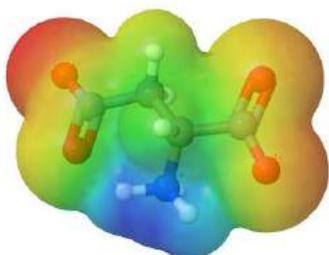
Mapas de potenciais eletrostáticos



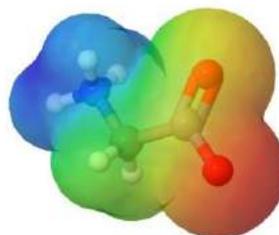
Alanina



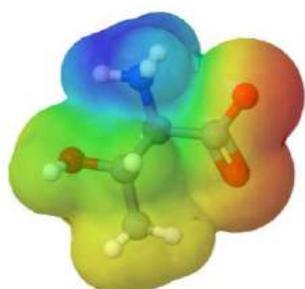
Leucina



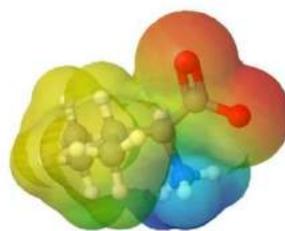
Aspartato



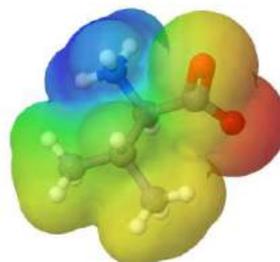
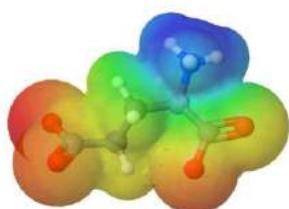
Glicina

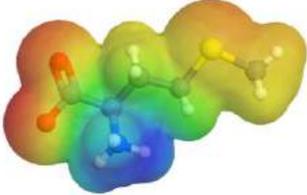
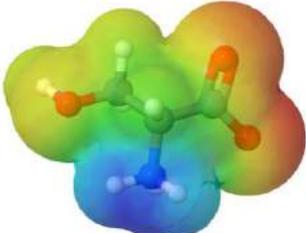


Treonina



Isoleucina



Glutamato	Valina
 <p data-bbox="240 667 376 701">Metionina</p>	 <p data-bbox="799 667 884 701">Serina</p>

5- Avalie se o seu modelo explica a conformação da molécula em função dos grupos funcionais que esta possui.

Aula 5

1– O quadro abaixo traz informações sobre a solubilidade em água dos 20 aminoácidos que compõem as proteínas. Sabendo-se que os aminoácidos se diferenciam pelo grupo R e que a proteína se encontra em meio aquoso dentro da célula, pense na forma como os resíduos de aminoácidos do peptídeo interagirão com o meio de forma a assumir a conformação de menor energia possível.

Quadro 1: Solubilidade, ponto de fusão e classificação dos 20 aminoácidos responsáveis pela constituição das proteínas. (Fonte: as propriedades físicas foram obtidas no site *Drug Bank*).

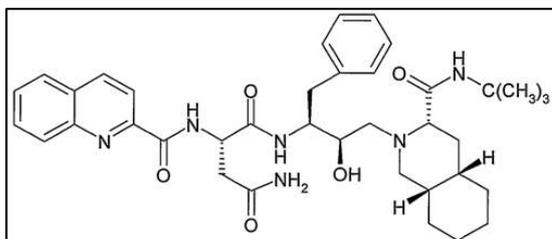
Aminoácido	PF (°C)	Solubilidade	Grupo R
Glicina	262,2	249 g/L a 25 °C	Não polar
L- Valina	315	58,5 g/L	Não polar
L-Alanina	300	163 g/L a 25 °C	Não polar
L-Leucina	293	21,5 g/L	Não polar
L-Isoleucina	285,5	34,4 g/L	Não polar
L-Prolina	221	162 g/L	Não polar
L-Metionina	283	56,6 g/L	Não polar
L-Tirosina	243	0,453 g/L	Aromático
L-fenilalanina	283	26,9 g/L a 25 °C	Aromático
L-Triptofano	290,5	13,4 g/L	Aromático
L-lisina	224,5	1 kg/L a 25 °C	Polar carregado positivamente
L-Arginina	244	182 g/L	Polar carregado positivamente
L-Histidina	287	45,6 g/L	Polar carregado positivamente
L-Aspartato	270	5,39 g/L	Polar carregado negativamente
L-glutamato	224	8,57 g/L	Polar carregado negativamente
L-Asparagina	234 – 235	29,4 g/L	Polar
L-Treonina	256	97 g/L	Polar
L-Serina	228	425 g/L	Polar
L-Cisteína	Se decompõe a 260 °C	280 g/L	Polar
L-Glutamina	185.5	413 g/L	Polar

2- Explique como as interações intramoleculares e intermoleculares levarão o peptídeo a assumir a conformação energeticamente mais estável.

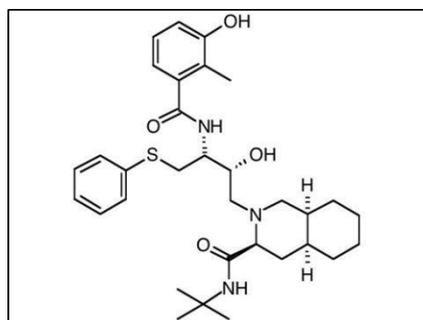
3– De maneira geral, ou seja, sem se ater as especificidades de cada composto, como eles poderiam ser utilizados para inibir a enzima HIV-1 protease?

Aula 6

1– Proponha um modelo que represente cada um dos candidatos a fármacos. Para isso, utilize cliques de prender folha.



Composto A



Composto B

2– O peptídeo que vocês estão modelando é um trecho da enzima HIV-1 protease. Proponha um modelo que represente de que forma os fármacos da questão anterior poderiam interagir com a enzima do vírus, de modo a inibir o seu funcionamento. Utilize o modelo que você propôs para os fármacos e para o peptídeo.

3– Explícitem quais aspectos da interação entre a enzima e os compostos os modelos propostos por vocês são capazes de explicar.

4– Com base nos modelos propostos é possível avaliar qual melhor inibidor teórico da protease viral? Justifique sua resposta.

5– Como avaliar o melhor inibidor teórico da protease viral? Seria necessário utilizar outras formas de representar os compostos e a proteína e/ou outros modos de expressar os modelos? Por quê?

Aula 7

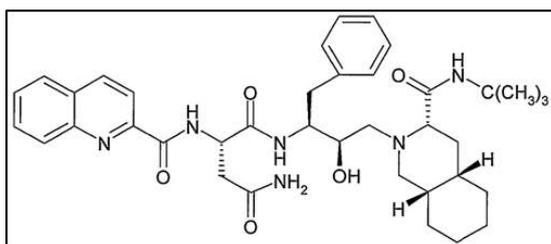
1– Procure no *Protein Data Bank* (PDB) a proteína pelo código 3HVP. Que proteína é essa? Quantos resíduos de aminoácidos essa enzima possui?

2– Qual a massa da enzima HIV-1 protease?

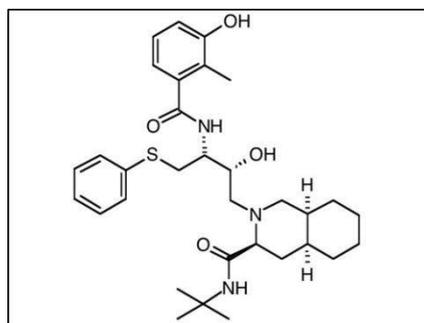
3– Qual método utilizado para obter a estrutura tridimensional dessa proteína?

4– Observe as diferentes formas de representação que a enzima pode ter (estrutura secundária, espaço preenchido, subunidades etc.). Por que, em sua opinião, existem essas diferentes representações?

5– Proponha uma estrutura no software *Spartan Pro* para cada um dos compostos que estão sendo estudados. Cada grupo deve propor a estrutura de um dos candidatos a fármaco.



Composto A



Composto B

6– Após desenhar a estrutura tridimensional do composto, aplique a função de minimização de energia a ele. Observe o que acontece. Discuta com os seus colegas o que foi observado. Por que isso aconteceu?

Aula 8

1– A ancoragem molecular para os dois compostos já foi realizada. Abra o resultado do composto A no software *Molegro Virtual Docker* e responda as seguintes questões:

a) Qual o valor de energia de interação obtido para o composto A e a proteína na conformação de menor energia?

b) Quantas interações de hidrogênio o composto A realizou com a enzima na conformação de menor energia?

c) Qual a energia referente às interações por ligações de hidrogênio entre o composto e HIV-1 protease na conformação de menor energia?

2– Observe que, para cada conformação do ligante (composto A) dentro do sítio ativo, existe um valor de energia de interação diferente. Por que isso ocorre?

3– Responda os itens da questão 1 para o composto B.

Aula 9

1– Observe a estrutura da enzima antes e após a realização do *docking*.

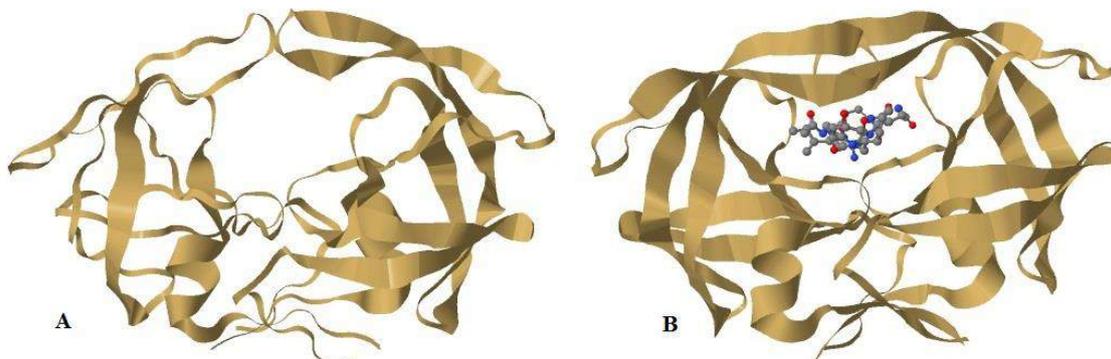


Figura 1: Conformação da enzima HIV-1 protease sem um inibidor (A) e com um inibidor (B). (Fonte: imagens obtidas no *Protein Data Bank* (PDB)).

a) A que se deve a alteração da conformação?

b) O modelo concreto, tal como vocês o propuseram, explica essa alteração? Por quê?

c) Vocês poderiam identificar aspectos que o modelo concreto não seria capaz de explicar em relação ao modelo computacional? Se sim, cite-as.

2– Quais aspectos ambos os modelos (computacional e concreto) conseguem explicar/representar?

3– Leia a seguinte frase a seguir:

“O complexo enzima-substrato (ES) se assemelha a um sistema de encaixe, semelhante ao de chave-fechadura; basta o reagente (S) ser um pouco diferente, para que o encaixe não seja possível e a reação não seja realizada.” Fonte: FELTRE, R. Química: Química orgânica. 6 ed. Editora Moderna. São Paulo, 2004, p. 370

Frases como esta são comumente encontradas em livros de química destinados ao ensino médio.

a) Identifiquem as relações de similaridade entre o domínio análogo (chave-fechadura) e o domínio alvo (enzima-fármaco) e as limitações (aquilo que não deve ser comparado entre o análogo e o alvo) dessa analogia.

b) Avaliem essa analogia, discutindo se acreditam ou não que ela é adequada para descrever o fenômeno de interação entre o fármaco e a enzima. Justifique sua resposta.

c) Caso a resposta de vocês ao item B tenha sido negativa, elaborem uma nova comparação. Identifiquem as similaridades entre o análogo e o alvo e apontem as limitações da comparação elaborada.

Aula 10

1– Com base na experiência vivenciada por vocês, escrevam um pequeno texto justificando qual seria o melhor inibidor teórico da enzima HIV-1 protease para ser enviado para a empresa dar prosseguimento aos testes.

Legenda para representar os grupos com os diferentes materiais.

Legenda para representar os grupos do peptídeo com as bolinhas de isopor:

Bolinha azul: Nitrogênio

Bolinha preta: Carbono

Bolinha branca: Hidrogênio

Bolinha vermelha: Oxigênio.

Para os grupos R dos aminoácidos usar apenas uma bolinha de isopor para representar o grupo todo conforme as seguintes cores:

Laranja: Leucina; Cor de rosa: Aspartato; Roxo: Treonina; Marrom: Glutamato; Branco: Glicina;

Preto: Alanina; Verde: Isoleucina; Azul claro: Valina; Amarelo: Metionina; Preta e branca: serina.

Legenda para representar os grupos do peptídeo com barbantes coloridos:

Azul: Nitrogênio; Preto: Hidrogênios ligados a oxigênio ou nitrogênio; Amarelo: Enxofre; Vermelho: Grupo carboxila; Laranja: Oxigênio que não seja do grupo carboxila; Branco: Carbonos (incluindo os hidrogênios ligados a eles).

Legenda para representar os grupos do peptídeo com clips de pôr em folha:

Um clip azul ligado a um clip vermelho-alaranjado representa uma ligação peptídica. Sendo o clip azul o nitrogênio e o vermelho-alaranjado o grupo carboxila. Os carbonos da cadeia principal do peptídeo não precisam ser representados, apenas os do grupo R. Hidrogênios ligados a nitrogênio ou oxigênio devem ser representados com um clip preto. Oxigênio que não pertença ao grupo carboxila deve ser representado de cor de rosa. O enxofre deve ser representado de amarelo. E cada carbono que se encontra em um grupo R deve ser representado com um clip branco, sendo que os hidrogênios ligados a ele não precisam ser representados.

7.4 Anexo 4: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Ouro Preto, ____ de _____ ____ de 2017.

Prezado (a) estudante

Uma das maneiras de contribuirmos para que a Educação possa melhorar, para que os alunos possam aprender mais e melhor, é através da realização de pesquisas que envolvem os processos de ensino e aprendizagem. Na Universidade Federal de Ouro Preto temos realizado algumas pesquisas na área de ensino e aprendizagem de Química que visam contribuir para esse objetivo.

Uma dessas pesquisas será realizada por meu aluno, Diego Magno Martins, a partir do mês de novembro de 2017, em sua proposta de trabalho de conclusão de curso (TCC). Esta pesquisa tem por título “Entendimento de princípios básicos de química teórica a partir do processo de modelagem no ensino de química” e visa investigar como a metodologia de modelagem no ensino se aplica a graduação, sendo para isso necessário analisar a elaboração de modelos e comparações feitas pelos alunos. Essa proposta visa investigar como atividades de modelagem no ensino de Química, aplicada aos conceitos básicos de química teórica, poderiam contribuir para conhecimento e formação de futuros professores dessa disciplina.

Para a realização da pesquisa, as aulas serão filmadas, as folhas de atividades serão recolhidas e os desenhos ou modelos concretos produzidos pelos alunos serão fotografados. Todo esse material coletado será utilizado unicamente para subsidiar o estudo em questão, não sendo as identidades dos participantes reveladas em nenhuma instância de divulgação dos resultados. Além disso, os dados estarão disponíveis para consulta, isto é, que os participantes podem ter acesso às gravações, caso queiram. Se, por algum motivo, o aluno desistir de participar da pesquisa após a realização das aulas, seus dados não serão analisados.

Visando atender aos princípios da ética na pesquisa, solicito que você preencha e devolva uma das cópias deste termo de consentimento assinada.

Caso ainda existam dúvidas a respeito desta pesquisa, por favor, entre em contato comigo pelo telefone 3559-1707 ou no endereço: Campus Universitário Morro do Cruzeiro, S/N, Ouro Preto, MG.

Desde já, agradeço sua colaboração para a realização desta pesquisa.

Atenciosamente,

Profa. Dra. Melissa Soares Caetano

Pesquisadora responsável

Diego Magno Martins

Graduando

Eu, participante abaixo identificado, declaro que estou suficientemente esclarecido (a) sobre a pesquisa “Entendimento de princípios básicos de química teórica a partir do processo de modelagem no ensino de química” seus objetivos e metodologia e que concordo com a utilização das imagens filmadas, entrevista e do material escrito produzido nessas entrevistas para os fins desta pesquisa ou outras análises que os pesquisadores julguem relevantes no futuro.

Ouro Preto, ____ de _____ de 2017

Nome completo do participante: _____

Assinatura: _____