

Docking molecular da enzima fosfolipase A2 com derivados de bromo

Molecular docking of the phospholipase A2 enzyme with bromine derivatives

Agatha Manzi¹  <https://orcid.org/0000-0002-6014-5442>

Carolina Assis da Silva¹  <https://orcid.org/0000-0003-4942-1087>

Bruno Paes de Carli¹  <https://orcid.org/0000-0002-0836-1244>

Estudo original

Como citar

Manzi A, Silva CA, Carli BP. Docking molecular da enzima fosfolipase A2 com derivados de bromo. Rev Científica Integrada 2025, 8(1):e202522. DOI: <https://doi.org/10.59464/2359-4632.2025.3236>.

Conflito de interesses

Não há conflito de interesses.

Enviado em: 29/11/2023

Aceito em: 26/10/2025

¹Universidade Estadual Paulista. São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente

Bruno Paes de Carli
Bruno.carli@unesp.br

Revista Científica Integrada (ISSN 2359-4632)

<https://revistas.unaerp.br/rci>

RESUMO

Objetivo: desenvolver um estudo de *docking* molecular com a enzima fosfolipase A2 (PLA2) na presença de compostos análogos ao brometo de p-bromofenacil com vistas ao reposicionamento de fármacos.

Métodos: a estrutura terciária da proteína alvo de *Agkistrodon halys pallas* (Viperidae) foi obtida do banco de dados RCSB PDB e os ligantes obtidos do site PubChem foram: 4,4'-dibromobenzil e 2-bromopropiofenona. Após o refinamento das moléculas, foram realizadas as análises de docking molecular com intuito de avaliar a energia livre de Gibbs, as distâncias entre átomos e tipos de ligações no sítio ativo.

Resultados: o composto 4,4'-dibromobenzil esteve relacionado com o resíduo do sítio ativo Tyr 52 por meio de interações hidrofóbicas. Em relação ao composto 2-bromopropiofenona foi possível observar interação hidrofóbica com o resíduo do sítio ativo Tyr 52 e ligação de hidrogênio com o resíduo Gly 32. Outros resíduos de aminoácidos (Gly 32 e Asp 49) que se localizam próximos da região de catálise apresentaram interações hidrofóbicas. **Conclusões:** apesar dos átomos dos ligantes apresentarem proximidade ao sítio catalítico da enzima, estes apresentaram interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio. Estudos *in vitro* e *in vivo* devem ser realizados para corroborar os resultados teóricos.

Palavras-chave: Docking molecular. Fosfolipase A2. Bromo. *Agkistrodon halys pallas*.

ABSTRACT

Objective: To develop a molecular docking study with the enzyme phospholipase A2 (PLA2) in the presence of compounds analogous to p-bromofenacil bromide with a view to drug repositioning. **Methods:** The tertiary structure of the target protein from *Agkistrodon halys pallas* (Viperidae) was obtained from the RCSB PDB database, and the ligands obtained from the PubChem website were 4,4'-dibromobenzyl and 2-bromopropiophenone. After refining the molecules, molecular docking analyses were carried out to evaluate the Gibbs free energy, the distances between atoms, and types of bonds in the active site. **Results:** The compound 4,4'-dibromobenzyl was found to be related to the active site residue Tyr 52 through hydrophobic interactions. Regarding the compound 2-bromopropiophenone, a hydrophobic interaction with the active site residue Tyr 52 and a hydrogen bond with the residue Gly 32 were observed. Other amino acid residues (Gly 32 and Asp 49) located close to the catalysis region presented hydrophobic interactions. **Conclusions:** Although the ligand atoms are close to the enzyme's catalytic site, they exhibit hydrophobic interactions and hydrogen bonding. In vitro and in vivo studies are needed to corroborate the theoretical results.

Keywords: Molecular docking. Phospholipase A2. Bromine. *Agkistrodon halys pallas*.

Introdução

Nas últimas décadas a biologia molecular evoluiu com a descoberta da técnica de sequenciamento de ácidos nucleicos e aminoácidos, o que permitiu um melhor entendimento sobre as estruturas e funções biológicas. Com o intenso crescimento e o avanço da tecnologia e a criação de banco de dados para armazenar informações biológicas elevou-se a rotina computacional por meio da bioinformática e seus métodos *in silico*. Desse modo, é possível determinar a função e a estrutura terciária de proteínas depositadas, bem como prever as possíveis implicações destas em contato com inibidores e ligantes¹.

A bioinformática visa compreender e organizar as informações associadas às macromoléculas de interesse biológico a partir de técnicas computacionais em larga escala. A junção da biologia com a informática proporciona um melhor entendimento sobre a biologia molecular, dada a complexidade do genoma dos organismos que armazenam informações necessárias para funcionalidade fisiológica e comportamental de diversos organismos. Dentro desse contexto, a necessidade de programas de computador que analisem grandes sequências de nucleotídeos e aminoácidos é emergente para tecer previsões para pesquisas científicas²⁻³.

Docking molecular é uma técnica *in silico* bem estabelecida que tem como principal objetivo realizar a prospecção de novas drogas, bem como a sua relação com moléculas biologicamente ativas. Essa técnica permite identificar novos compostos para fins terapêuticos, prever interações entre alvos-ligantes a nível molecular e delinear a relação entre estruturas químicas. Também é usada no campo da toxicologia preditiva para a previsão do potencial de inibição dos compostos químicos ou fármacos nos seres vivos⁴.

A composição do veneno de serpentes é de aproximadamente 95% de peptídeos e proteínas no seu peso seco variando conforme as diferentes espécies ou até regiões geográficas. A proteína Fosfolipase A2 (PLA2) é amplamente encontrada nas famílias de serpentes Viperidae e Elapidae e considerada a enzima mais abundante.⁵ A PLA2, proteína de peso molecular de aproximadamente 13-15 KDa, pertence a uma família de enzimas lipolíticas esterases/hidrolases, classificadas em dois grandes grupos, o Grupo I (GIPLA2) e o Grupo II (GIPLA2) entre outros, de acordo com a localização das ligações dissulfeto⁵⁻⁶.

A PLA2 apresenta propriedades neurotóxicas pré e pós-sináptica, miotoxicidade sistêmica ou local, cardiotoxicidade, inibição da agregação plaquetária, ação anticoagulante e atividades indutoras de edema. Isso pode causar uma ruptura da membrana mitocondrial no músculo respiratório como resultado da hidrólise de fosfolípidios, implicações neuromusculares além de paralisia⁶.

O desenvolvimento de fármacos com atividade anti-inflamatória com efeitos adversos reduzidos são alvos de pesquisas científicas ao redor do mundo. O bromo é um halogênio altamente reativo com diversas finalidades no setor produtivo. Por apresentar inúmeros tipos de aplicações e interações com proteínas, mais estudos são necessários para melhor entender a dinâmica da conjugação com ligantes derivados do bromo elucidando possíveis deformações na estrutura da proteína⁷⁻⁹. O objetivo deste trabalho foi analisar as interações e os tipos de ligações químicas da fosfolipase ácida A2 (PLA2, EC 3.1.1.4) de venenos da serpente *Agkistrodon halys pallas* na presença de compostos análogos ao brometo de p-bromofenacilo. O intuito principal foi realizar uma triagem destes compostos com possíveis propriedades anti ou pró-inflamatórias com vistas ao reposicionamento de fármacos.

Método

Estudos teóricos de docagem molecular foram desenvolvidas por meio dos programas AutoDock, Pymol e LigPlot¹⁰⁻¹². Para isso, foram coletadas informações em bancos de dados sobre a molécula alvo e os ligantes embasado por levantamento bibliográfico para melhor interpretação dos resultados das análises *in silico*.

Identificação e seleção da molécula alvo e ligantes

A proteína definida como alvo para os estudos *in silico* é uma fosfolipase secretória ácida A2 pertence à classe das hidrolases (PLA2, EC 3.1.1.4), extraída de veneno da serpente *Agkistrodon halys pallas*. As informações sobre a proteína (cód. PDB: 1BK9) foram adquiridas no banco de dados PDB¹³. Os seguintes compostos foram usados como ligantes: 4,4'-dibromobenzil (cód.: 96430) e 2-bromopropiofenona (cód.: 16452). Os arquivos referentes aos ligantes foram obtidos do site PubChem em formato 3D¹⁴.

Preparação dos ligantes e molécula alvo para ancoragem

Após o download, os arquivos dos ligantes foram convertidos no programa Pymol⁹. Em seguida, no aplicativo AutoDock (versão 1.5.6)¹¹, foram adicionados átomos de hidrogênio polares e cargas (Gasteiger). Após essas modificações, os arquivos foram convertidos para execução da docagem¹⁵. Para realizar o docking foi necessário delimitar mapas de grade de energia (Grid Box) por meio do programa AutoDock¹¹. O tamanho da grade escolhida foi suficiente para envolver todos os resíduos de aminoácidos do microambiente do sítio catalítico.

Avaliação dos resultados de docking molecular

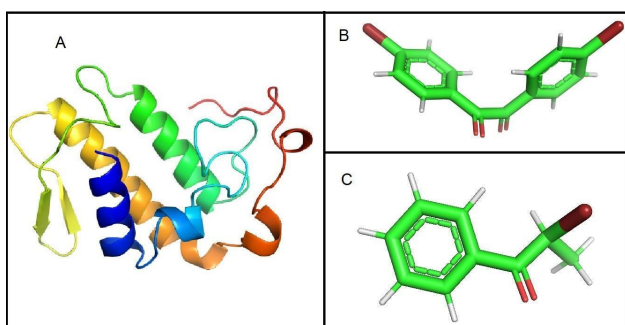
Os resultados foram avaliados utilizando as ferramentas Ligplot¹⁰ e Pymol¹² considerando a energia livre de Gibbs, as distâncias entre átomos, orientações (cluster) e tipos de ligações no microambiente do sítio ativo. Além disso, foram considerados os valores de desvio médio (RMSD) para avaliar a diferença entre as posições de encaixe na docagem.

Resultados

A proteína fosfolipase A2 foi cristalografada com resolução de 1,93 Å e apresenta um total de 124 aminoácidos; 51% dos resíduos são α-hélice, 41% são regiões de alças e 8% localizam-se em folhas β (Figura 1a). No centro da molécula localizam-se duas hélices as quais são ligadas por pontes dissulfeto e uma alça de ligação com o cálcio. O sítio catalítico inclui uma tríade com os resíduos His 48, Tyr 52, Asp 99.

Os ligantes selecionados são análogos ao composto brometo de p-bromofenacilo ($C_8H_6Br_2O$), o qual foi cristalografado com a proteína obtida do banco de dados. Para os estudos de *docking* foram selecionados os compostos 4,4'-dibromobenzil ($C_{14}H_8Br_2O_2$) e 2-bromopropiofenona (C_9H_9BrO) (Figura 1b e c).

Figura 1. Estrutura cristalográfica da fosfolipase A2 secretória de *A. halys pallas* (1BK9) com um átomo de cálcio em vermelho (A). Os compostos 4,4'-dibromobenzil (B) e 2-bromopropiophenone (C) estão representados por sticks e estão coloridos da seguinte forma: C=verde, H=branco e Br=vermelho escuro. Elaborada utilizando o software Pymol. São Paulo, SP, Brasil, 2024.



Fonte: elaborado pelos autores (2024).

Para desenvolver os estudos de *docking* molecular foi necessário criar uma grade com dimensões: x = 23.261; y = 52.148; z = -1.977 e gerados 20 modelos de possíveis posições para cada composto. O melhor modelo foi selecionado de acordo com a energia livre considerando os dois compostos (4,4'-dibromobenzil e 2-bromopropiofenona) representados na Tabela 1.

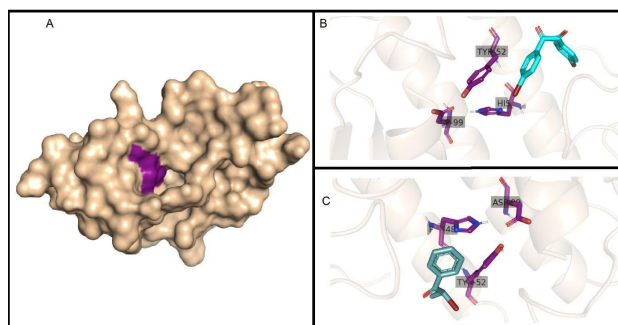
Tabela 1. Resultados do *docking* da proteína fosfolipase A2 (cód. PDB: 1BK9) com os ligantes (4,4'-dibromobenzil e 2-bromopropiofenona) obtidos do PubChem, selecionados de acordo com o RMSD e a energia livre de ligação. Análise de dados efetuada no software AutoDock (versão 1.5.6). São Paulo, SP, Brasil, 2024.

Proteína	Compostos	Energia livre de ligação	RMSD
1BK9	4,4'-dibromobenzil	-7,8	0,000
		-7,6	0,302
		-7,2	2,172
		-7,0	2,656
	2-bromopropiofenona	-5,6	0,000
		-5,6	1,702
		-5,5	2,270
		-5,5	1,400

Fonte: elaborado pelos autores (2024).

A região catalítica da proteína apresenta os seguintes resíduos: His 48, Tyr 52 e Asp 99. Ambos compostos apresentaram interações hidrofóbicas com alguns resíduos de aminoácidos (Tyr 52) do sítio catalítico da proteína fosfolipase A2 secretória (Figura 2).

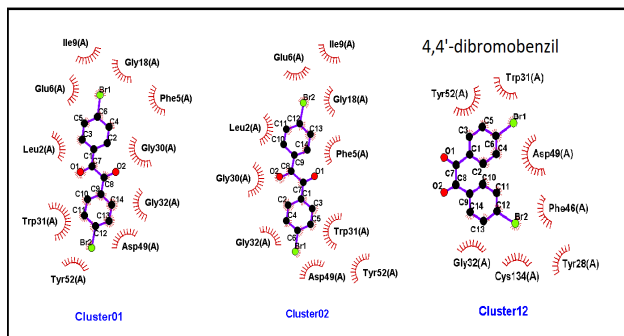
Figura 2. Superfície molecular da fosfolipase A2 de *A. halys pallas* (bege), com destaque para o sítio catalítico em púrpura (A). Região catalítica (Asp99, Tyr52 e His48) onde ocorrem as interações entre proteína e ligante 4,4'-dibromobenzil (B) e o ligante 2-bromopropiofenona (C). Imagem elaborada no software Pymol. São Paulo, SP, Brasil, 2024.



Fonte: elaborado pelos autores (2024).

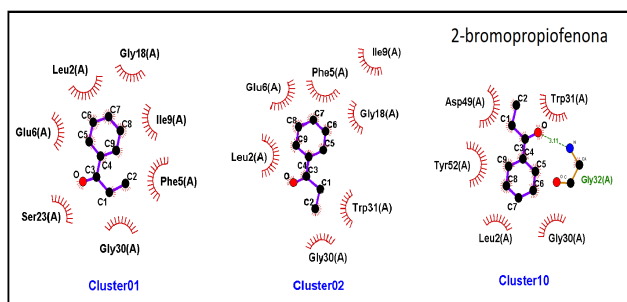
Os resultados das interações foram analisados separadamente representando a ligação de hidrogênio do modelo (cluster 10) com o resíduo Gly 32 para 2-bromopropiofenona e interações hidrofóbicas para 4,4'-dibromobenzil (Figuras 3 e 4).

Figura 3. Diagramas das melhores poses (cluster) das simulações de interação do composto 4,4'-dibromobenzil com a proteína PLA2. Ligações hidrofóbicas foram representadas por meio de semi arcos vermelhos e as de hidrogênio em linhas verdes tracejadas. Desenvolvido no software LigPlot⁺. São Paulo, SP, Brasil, 2024.



Fonte: elaborado pelos autores (2024).

Figura 4. Diagramas das melhores poses (cluster) das simulações de interação do composto 2-bromopropiofenona com a proteína PLA2. Ligações hidrofóbicas foram representadas por meio de semi arcos vermelhos e as de hidrogênio em linhas verdes tracejadas. Elaborado no software LigPlot⁺. São Paulo, SP, Brasil, 2024.



Fonte: elaborado pelos autores (2024).

Discussão

Estudos *in silico* são importantes para o entendimento sobre o modo como os diferentes fármacos podem interagir com proteínas, ligantes ou inibidores⁸. O composto 4,4'-dibromobenzil esteve relacionado por meio de interações hidrofóbicas com o resíduo Tyr 52, o qual faz parte da tríade catalítica da PLA2. A média da distância entre proteína-ligante foi de 4.5 Å e outros resíduos de aminoácidos (Gly 32 e Asp 49) que se localizam próximos da região de catálise apresentaram interações hidrofóbicas com os três modelos demonstrados.

Em relação ao composto 2-bromopropiofenona, na melhor posição foi possível observar uma interação hidrofóbica com o resíduo Tyr 52, o qual faz parte do sítio catalítico. Este ligante também apresentou uma ligação

de hidrogênio com o resíduo Gly 32 com distância de 3.11 Å.

Na proteína cristalografada obtida no banco de dados, o grupo p-bromo-fenacil está situado próximo ao sítio ativo e ocupa uma posição semelhante ao da PLA2 pancreática bovina. O inibidor está covalentemente ligado ao átomo de His48 formando extensas interações hidrofóbicas com os resíduos circundantes, especialmente com as cadeias laterais de Phe5 e Cys45 e a cadeia principal de Gly30¹⁶.

Compostos à base do bromo podem apresentar atividade anti-inflamatória e também capacidade pró-inflamatória segundo a literatura. Além de afetar o sistema respiratório e cardíaco, podem causar estresse oxidativo e morte celular. No entanto, pesquisas apontam que os derivados de bromo obtidos de invertebrados marinhos podem reduzir a inflamação induzida por lipopolissacarídeos⁸⁻⁹.

Pesquisas apontam que os halogênios como o bromo possuem atividade antioxidante em nível celular, atuam na obesidade e doenças cardiovasculares. No processo de halogenação, átomos de hidrogênio são substituídos por halogênios. Esse processo pode interferir na permeabilidade da membrana celular e sua lipofilicidade. Além disso, foi comprovado que a ausência do bromo contribuiu com o aumento da peroxidação lipídica em ensaios de citotoxicidade^{7,8,17}.

As fosfolipases (PLA) clivam os fosfolipídios em quatro sítios diferentes da molécula, originando cinco diferentes classes. A PLA2 cliva-se na posição sn-2 acarretando em 1-acil-lisofosfolípidos e ácidos graxos. As outras classes (C e D) são consideradas fosfodiesterases. A PLC hidrolisa fosfolípidos antes do grupo fosfato e a PLD hidrolisa após o grupo fosfato. Em procariontes e eucariontes ocorrem diversos tipos de fosfolipases, principalmente as do tipo A e C. De acordo com a literatura, o complexo formado a partir da base de Schiff e derivados do bromo promoveu ação eficaz contra diversas espécies de bactérias e fungos^{18,19,20,21}.

Estas enzimas utilizam uma díade ou tríade catalítica para realizar a hidrólise da ligação éster na posição sn-2 dos substratos que são os fosfolipídios e originam dois produtos os ácidos graxos livres e lisofosfolipídios que podem atuar em duas vias distintas. O ácido araquidônico é convertido em eicosanóides e prostaglandinas, importantes mediadores da inflamação e os lisofosfolipídios podem induzir vários efeitos farmacológicos²²⁻²³.

Conclusão

Neste trabalho, buscou-se analisar as interações de dois compostos análogos ao brometo de p-bromofenacilo sobre a PLA2 de *Agkistrodon halys pallas* por meio de docking molecular. Apesar dos átomos dos ligantes apresentarem proximidade ao sítio catalítico da

proteína, estes se ligaram aos compostos através de interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio, consideradas ligações mais fracas quando comparadas a ligação covalente ou iônica. Com intuito de corroborar os resultados teóricos, estudos in vitro e in vivo devem ser realizados para avaliar os efeitos anti-inflamatórios dos derivados de bromo sobre a enzima PLA2.

Referências

1. Capriles PV, Guimarães AC, Otto TD, Miranda AB, Dardenne LE, Degraive WM. Structural modeling and comparative analysis of homologous, analogous and specific proteins from *Trypanosoma cruzi* versus *Homo sapiens*: putative drug targets for chagas' disease treatment. BMC Genomics 2010, 11, 610. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-11-610>.
2. Luscombe NM, Greenbaum D, Gerstein M. What is bioinformatics? An introduction and overview. Yearbook of medical informatics 2001, 10(1): 83-100. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1638103>.
3. Gauthier J, Vincent AT, Charette SJ, Derome, N. A brief history of bioinformatics. Briefings in bioinformatics 2019, 6, 20. DOI: <https://doi.org/10.1093/bib/bby063>.
4. Pinzi L, Rastelli G. Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. International journal of molecular sciences 2019, 20, 18. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>.
5. Hiu JJ, Yap MKK. Cytotoxicity of snake venom enzymatic toxins: Phospholipase A2 and L-amino acid oxidase. Biochemical Society Transactions, v. 48, n. 2, p. 719-731, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1042/BST20200110>.
6. Murakami M, Sato H, Taketomi Y. Updating phospholipase A2 biology. Biomolecules 2020, 10, 10. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10101457>.
7. Lind KF, Hansen E, Østerud B, Eilertsen KE, Bayer A, Engqvist M, Andersen JH. Antioxidant and anti-inflammatory activities of baretin. Marine Drugs, 2013, 11(7), 2655-2666. DOI: <https://doi.org/10.3390/md11072655>.
8. Lefi, N., Kazachenko, A. S., Raja, M., Issaoui, N., & Kazachenko, A. S. (2023). Molecular structure, spectral analysis, molecular docking and physicochemical studies of 3-bromo-2-hydroxypyridine monomer and dimer as bromodomain inhibitors. Molecules, 28(6), 2669. Doi 10.3390/molecules28062669
9. Bordcoch G, Masjoan-Juncos JX. Biomarkers of Cardiopulmonary Injury and Impact of Bromine Toxicity. In: Biomarkers in Toxicology. 2022, Cham: Springer International Publishing. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-031-07392-2_46.
10. Wallace AC, Laskowski RA, Thornton JM. LIGPLOT: a program to generate schematic diagrams of protein-ligand interactions. Protein engineering, design and selection, 1995, 8 (2): 127-134. DOI: <https://doi.org/10.1093/protein/8.2.127>.
11. Eberhardt J, Santos-Martins D, Tillack AF, Forli S. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. Journal of chemical information and modeling 2021 23, 61. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203>.
12. Yuan S, Chan HS, Hu Z. Using PyMOL as a platform for computational drug design. Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science 2017, 7, 2. DOI: <https://doi.org/10.1002/wcms.1298>
13. Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H, Shindyalov, I N, Bourne PE. The Protein Data Bank. Nucleic Acids Research 2000, 28. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>
14. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He, J.; He, S.; Li, Q.; Shoemaker, B. A.; Thiessen, P. A.; Yu, B.; Zaslavsky, L.; Zhang, J.; Bolton, E. E.; PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. Nucleic Acids Research 2021, 49. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa971>.
15. Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, Ferrin TE. UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis. Journal of Computational Chemistry 2004, 25, 13. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>.
16. Zhao H, Tang L, Wang X, Zhou Y, Lin Z. Structure of a snake venom phospholipase A2 modified by p-bromo-phenacyl-bromide. Toxicon. 1998, 36(6), 875-886. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0041-0101\(97\)00169-4](https://doi.org/10.1016/s0041-0101(97)00169-4).
17. Gerebtzoff G, Li-Blatter X, Fischer H, Frentzel A, Seelig A. Halogenation of drugs enhances membrane binding and permeation. ChemBioChem, 2004, 5(5), 676-684. DOI: <https://doi.org/10.1002/cbic.200400017>.
18. Abdel-Rahman, L. H., Abdelghani, A. A., AlObaid, A. A., El-ezz, D. A., Warad, I., Shehata, M. R., & Abdalla, E. M. (2023). Novel Bromo and methoxy substituted Schiff base complexes of Mn (II), Fe (III), and Cr (III) for anticancer, antimicrobial, docking, and ADMET studies. Scientific reports, 13(1), 3199.
19. Schmiel DH, Miller VL. Bacterial phospholipases and pathogenesis. Microbes and infection, v. 1, n. 13, p. 1103-1112, 1999. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(99\)00205-1](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(99)00205-1).
20. Dennis EA. Diversity of group types, regulation, and function of phospholipase A2. The Journal of biological chemistry, v. 269, n. 18, p. 13057-13060, 1994. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)36794-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)36794-7).
21. Quach ND, Arnold RD, Cummings BS. (2014). Secretory phospholipase A2 enzymes as pharmacological targets for treatment of disease. Biochemical pharmacology, 90(4), 338-348. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.05.022>.
22. Franco-Vázquez AM, Lazcano-Pérez F, Mejía-Sánchez MA, Corzo G, Zamudio, F., Carbajal-Saucedo, A. & Arreguín-Espinosa, R. (2023). Structural, biochemical and immunochemical characterization of an acidic phospholipase A2 from Lachesis acrochorda (Viperidae: Crotalinae) venom. Toxicon, 107528. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2023.107528>.
23. Mouchlis VD, Dennis EA. Phospholipase A2 catalysis and lipid mediator lipidomics. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, v. 1864, n. 6, p. 766-771, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.08.010>.

Contribuições do autor

Todos os autores foram responsáveis pela concepção, redação e aprovação da versão final do artigo.

Editor chefe

José Cláudio Garcia Lira Neto

Copyright © 2025 Revista Científica Integrada.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença Creative Commons CC BY. Esta licença permite que terceiros distribuam, remixem, modifiquem e desenvolvam seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe deem crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. Recomenda-se maximizar a divulgação e utilização de materiais licenciados.