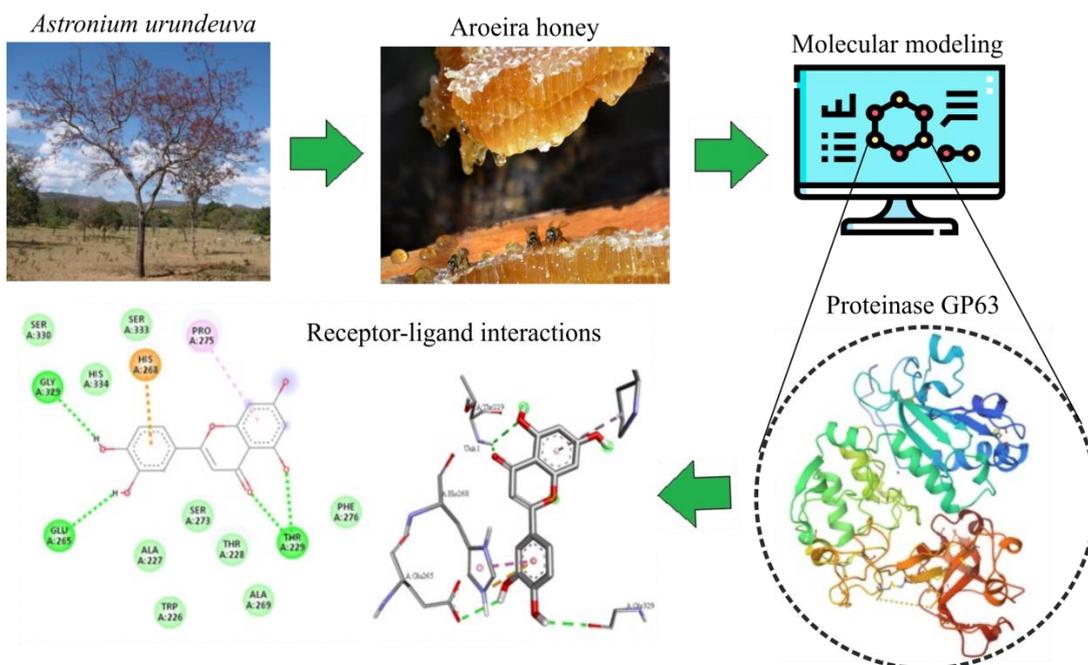


## GRAPHICAL ABSTRACT



## ESTUDO IN SILICO DOS CONSTITUINTES DO MEL DA AROEIRA (*Astronium urundeuva*) E A CAPACIDADE DE INTERAÇÃO COM A PROTEINASE GP63 DA LEISHMANIOSE

*IN SILICO STUDY OF THE CONSTITUENTS OF AROEIRA HONEY (Astronium urundeuva) AND THE CAPACITY OF INTERACTION WITH LEISHMANIOSIS PROTEINASE GP63*

Géssica Eugênia do Nascimento Costa<sup>1</sup>, Rodrigo Francisco dos Santos Silva<sup>2</sup>, Victor Manoel Monteiro de Souza<sup>3</sup>, Ézio Raul Alves de Sá<sup>4</sup><sup>\*</sup>

<sup>1-4</sup> Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí (IFPI), Campus Picos, Av. Pedro Marques de Medeiros, s/n°, CEP 64605-500, Picos-PI, Brasil.

<sup>\*</sup> (ezio.sa@ifpi.edu.br)

Artigo submetido em 01/07/2024, aceito em 07/10/2024 e publicado em 07/10/2024.

ORCID – Géssica E. do Nascimento Costa: <https://orcid.org/0009-0003-7770-3556>

ORCID – Rodrigo F. dos Santos Silva: <https://orcid.org/0009-0006-2318-3411>

ORCID – Victor M. Monteiro de Souza: <https://orcid.org/0009-0006-6671-0357>

ORCID – Ézio R. de Alves de Sá: <https://orcid.org/0000-0002-6340-7380>

**Resumo:** As doenças tropicais negligenciadas representam uma significativa fonte de morbidade e mortalidade em países em desenvolvimento, configurando-se como um desafio global para a saúde. O mel produzido por abelhas é um alimento orgânico, composto por uma mistura rica em nutrientes, como carboidratos, aminoácidos, ácidos graxos, enzimas, minerais e vitaminas. Dependendo da floração, o mel pode conter compostos fenólicos, aromatizantes e flavonoides, os quais podem exibir atividades biológicas. Neste estudo *in silico* sobre os constituintes do mel de aroeira (*Astronium urundeuva*), buscamos prever as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas, considerando a capacidade de interação dos constituintes com o receptor GP63, da Leishmaniose. Para isso, foi realizada uma revisão sistemática da literatura e obtidas às estruturas moleculares dos constituintes, prevendo propriedades ADMET e avaliando a afinidade de ligação com o docking molecular. Assim, foram obtidas informações sobre as propriedades físico-químicas e farmacológicas *in silico* dos compostos identificados, destacando a potencial atividade biológica para o tratamento da Leishmaniose, através da capacidade de interação com a protease GP63. Este enfoque possibilitará novas investigações e avanços terapêuticos na área.

**Palavras-chave:** *Astronium urundeuva*; mel da aroeira; leishmaniose; GP63; *in silico*.

**Abstract:** Neglected tropical diseases represent a significant source of morbidity and mortality in developing countries, representing a global health challenge. Honey produced by bees is an organic food, composed of a mixture rich in nutrients, such as carbohydrates, amino acids, fatty acids, enzymes, minerals and vitamins. Depending on flowering, honey may contain phenolic compounds, flavorings and flavonoids, which may exhibit biological activities. In this *in silico* study on the constituents of mastic honey (*Astronium urundeuva*), we sought to predict the physicochemical, pharmacokinetic and toxicological properties, considering the interaction capacity of the constituents with the GP63 receptor, from Leishmaniasis. To this end, a systematic review of the literature was carried out and the molecular structures of the constituents were obtained, predicting ADMET properties and evaluating the binding affinity with molecular docking. Thus, information was obtained on the *in silico* physicochemical and pharmacological properties of the identified compounds, highlighting the potential biological activity for the treatment of Leishmaniasis, through the ability to interact with the GP63 protease. This focus will enable new investigations and therapeutic advances in the area.

**Keywords:** *Astronium urundeuva*; mastic honey; leishmaniasis; GP63; *in silico*.

## 1 INTRODUÇÃO

As Doenças Tropicais Negligenciadas (DTNs) estão mais sujeitas nas mais de 1,7 bilhões de pessoas da população mundial, principalmente nas que habitam nas comunidades mais pobres e marginalizadas do mundo. Doenças estas que podem ser causadas por vários fatores, sendo eles mais comuns por uma variedade de patógenos, incluindo vírus, bactérias, parasitas, fungos e toxinas, causando diversos problemas para a saúde dessas pessoas, acarretando problemas também nos estudos e no trabalho desses indivíduos.

Com isso, as DTNs apresentam indicadores inaceitáveis, e falta de investimentos em pesquisas, na fabricação de medicamentos e na gestão (Ministério da Saúde, 2023).

Entre as DTNs, A leishmaniose continua sendo um dos principais problemas de saúde pública global, especialmente em nações de baixa e média renda. Essa enfermidade é causada por parasitas protozoários do gênero *Leishmania*. Sua transmissão ocorre através de vetores, as fêmeas infectadas de flebotomíneos, e possui um ciclo de vida digenético (Yizengaw e Nibret, 2024). A

leishmaniose cutânea (LC) e a leishmaniose visceral (LV) representam as formas mais severas da enfermidade; a LC compromete a pele, enquanto a LV atinge os órgãos internos da pessoa infectada (Ibarra-Meneses et al., 2022).

Os tratamentos preferenciais para diversas formas de Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) incluem injeções diárias de compostos antimoniais pentavalentes, como o antimoniato de N-metilglicamina e o estibogluconato de sódio (Wyrepkowski et al., 2020). Substâncias como o isotionato de pentamidina, a miltefosina, a anfotericina B e a anfotericina B lipossomal são opções terapêuticas para casos em que os tratamentos tradicionais têm baixa eficácia (Carvalho sh, et al., 2019).

As dificuldades relacionadas à administração e à duração do tratamento com os fármacos mais comuns para as leishmanioses, como os antimoniais pentavalentes, juntamente com seus efeitos colaterais, têm incentivado os pesquisadores a procurar novas substâncias com ação contra *Leishmania*. Além disso, buscam-se também formas farmacêuticas que sejam mais fáceis de administrar e que causem menos efeitos adversos (Wyrepkowski et al., 2020)..

O uso dos produtos naturais está se tornando um método cada vez mais conhecido tanto em tratamentos médicos como na conservação de alimentos. O crescimento da sua relevância se deve as ações potentes e a baixa toxicidade (Albaridi, 2019). De acordo com as estatísticas da Organização Mundial da Saúde (OMS), até 80% dos cidadãos em diversos países desenvolvidos recorreu aos produtos naturais em suas precauções de saúde primárias (OMS, 2014). Os produtos naturais podem ser beneficiados na criação de novos medicamentos antimicrobianos e no tratamento de doenças infecciosas (Albaridi, 2019).

Entre as plantas que produzem produtos naturais, onde seu produto que é

muito utilizado como remédio, podemos citar a, *Myracrodruon urundeuva* Allemão, popularmente conhecida como “aroeira-do-sertão”, pertencente à família Anacardiaceae, destaca-se por seu extenso uso popular como anti-inflamatório, cicatrizante, antialérgico e para o tratamento de infecções cutâneas e das mucosas (Ferreira, 2021).

O mel produzido predominantemente a partir de uma única espécie vegetal é conhecido como monofloral e se distingue por características organolépticas, microscópicas e físico-químicas específicas, além de possuir um valor de mercado mais elevado em comparação ao mel heterofloral, que é obtido de múltiplas origens (Gordoni et al., 2022). Na população mundial estima-se que exista cerca de 25 a 30 mil espécies de abelhas e mais de 4 mil gêneros (Michener, 2000). Mas desde da antiguidade nos principais países consumidores a abelha *Apis mellifera* L é a primordial produtora do mel para o consumo humano (Chambó e Toledo, 2020). No país, possui mais de 250 de gênero conhecidas que demonstram flutuações como, cor, tamanho, forma, entre outros s (Pedro, 2014).

O mel da aroeira (*Astronium urundeuva*) apresenta características microscópicas e organolépticas distintas, como sabor e aroma, além de uma marcante cor âmbar ou âmbar escuro e baixos níveis de umidade (Gordoni et al., 2022). Os compostos bioativos encontram-se no mel em quantidades reduzidas, mas são responsáveis por essas características, como a presença de compostos fenólicos que oferecem ao consumidor antioxidantes naturais, que ajudam na prevenção de doenças e no controle do envelhecimento. Os fenóis encontrados no mel derivam do pólen e do néctar que as abelhas coletam (Pena Júnior et al., 2020).

Neste contexto, considerando a previsão das propriedades dos compostos e a descoberta de potenciais candidatos a novos fármacos, é relevante ressaltar a

utilização de ferramentas computacionais (*in silico*). Isso se deve à otimização do tempo, à redução de custos e à precisão dos dados que podem ser adquiridos por meio desses métodos computacionais. Esses resultados podem ser respaldados pelos dados probabilísticos obtidos por meio de programas e bases de dados (Silva, 2020).

Dentre as técnicas computacionais disponíveis para o planejamento de fármacos, destaca-se o docking molecular, que permite a investigação das estruturas químicas e das possíveis orientações que uma determinada molécula pode assumir no interior do sítio ligante de um biorreceptor ou entre duas macromoléculas (proteína-proteína ou proteína-DNA) (Silva, 2019). Dessa forma, o método docking molecular tem sido uma relevante ferramenta significativa de ajuste para previsão de interações entre ligantes macromoleculares e receptores (Das et al., 2020).

Com isso, a presente investigação *in silico*, por meio de um estudo computacional, analisará as principais propriedades físico-químicas do mel de aroeira, as propriedades farmacocinéticas e toxicológicas dos seus principais constituintes e as suas capacidades de interações com os sistemas biológicos de patógenos que causam as doenças negligenciadas.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

### 2.1 REVISÃO DA LITERATURA

Na primeira etapa da pesquisa, realizou-se uma busca por artigos na literatura para identificar os principais constituintes presentes no mel da aroeira (*A. urundeuva*). Para isso, foram consultadas as seguintes bases de dados: ScienceDirect, Scielo e Google Scholar. Utilizando como principal descritor de busca as palavras-chave: “Componentes; Mel; Aroeira-do-sertão; *Astronium urundeuva*” com o objetivo de encontrar um maior número de artigos correlatos. Mais informações no material suplementar.

### 2.2 OBTENÇÃO DAS ESTRUTURAS 2D E 3D

Na segunda etapa, foram obtidas as estruturas moleculares 2D e 3D dos constituintes. Para tal, foi utilizado o banco de dados para estruturas moleculares: PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), que fornece mais de 30 milhões de estruturas químicas (Kim et al., 2023). A estrutura cristalina 3D da protease GP63 (PDB ID: 1LML), da leishmaniose, foi obtida no banco de dados de proteínas, Protein Data Bank, PDB (<https://www.rcsb.org/>) (Berman et al., 2000). Mais informações no material suplementar.

### 2.3 PREDIÇÃO ADMET

Na terceira etapa, foram realizadas as previsões das propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e toxicológicas dos constituintes, cujas estruturas moleculares foram obtidas em 3D. Para a obtenção desses parâmetros, foram utilizados os seguintes bancos de dados online: SwissADME (Daiana et al., 2017), PreADMET (Lee et al., 2003) e PASS Online (Filimonov et al., 2014). Os principais parâmetros avaliados foram à absorção intestinal humana, a penetração na barreira hematoencefálica, a regra de Lipinski, a permeabilidade em células do tipo Caco2 e MDCK, solubilidade aquosa, mutagenicidade das espécies Ames Salmonella (TA100 e TA1535), os ensaios de carcinogenicidade, mutagenicidade e bioatividade (Kramer et al., 2018). Mais informações no material suplementar.

### 2.4 IDENTIFICAÇÃO DAS CAVIDADES DE LIGAÇÃO DOS RECEPTORES

Encontrar cavidades de ligação apropriadas para a concepção de fármacos é o primeiro passo essencial para iniciativas bem-sucedidas de desenvolvimento de medicamentos (Xu et al., 2018). Portanto para obtermos os melhores resultados de forma segura e uma melhor seleção para a cavidade proteica, foi utilizada a plataforma

### CavityPlus

(<http://www.pkumdl.cn:8000/cavityplus/#/>). Utilizamos estruturas de proteínas cristalográficas 3D de protozoários parasitas cinetoplastídeos do gênero *Leishmania* (GP63). Através do Cavityplus avaliamos a estrutura da GP63 (PDB ID: 1LML). Para a avaliação de cavidade, apenas uma corrente deve ser empregada. Submetemos pela cadeia A no código 1LML como entrada. O componente cavidade foi ativado com os parâmetros convencionais e no modo "Sem Ligante" (Xu et al., 2018). Saíram ao todo 10 cavidade como mostradas na Tabela 1 e na Figura 3.

### 2.5 DOCKING MOLECULAR

Na quarta etapa, foram realizadas as simulações de docking molecular. Para tal, foi utilizado o software AutoDock Vina (Trott e Olson, 2010). Tanto os ligantes como as proteínas foram preparados para a simulação com o AutoDock Tools (ADT) 1.5.6, conforme descrito por Morris et al. (2009). Foram adicionados hidrogênios aos receptores e ligantes de maneira individual, e, em seguida, as cargas de Gasteiger foram calculadas com o ADT. A dimensão da caixa de grade (grid box) foi estabelecida em 22,5 Å para cada eixo, conforme descrito por Barros et al. (2020) e Sá et al. (2021). A posição da caixa de grade foi determinada pelas coordenadas de um dos resíduos de aminoácidos localizado no sítio catalítico dos receptores selecionados. O número de modos de busca foi configurado para 50, enquanto a exaustividade foi ajustada para 24 (Barros et al., 2020; Sá et al., 2021). A análise das interações entre proteínas e ligantes foi conduzida utilizando o software Discovery Studio Visualizer 2020 (Biovia, 2020) e as imagens resultantes foram geradas por meio do software UCSF Chimera (Pettersen et al. 2004).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 ESTADO DA ARTE

Após examinar os artigos obtidos pela revisão da literatura, que trazem os constituintes do mel da aroeira-do-sertão, os dados relacionados ao título do artigo, aos autores e ao ano de publicação, foram apresentados na Tabela 1S (material suplementar). Adicionalmente, foram destacados os constituintes presentes e o potencial terapêutico dos componentes identificados.

Após a identificação dos 71 compostos químicos nos referidos artigos expostos na Tabela 1S, foi realizada a obtenção das estruturas 2D e 3D desses compostos, a previsão das propriedades físico-químicas, farmacocinéticas, toxicológicas e a probabilidade de atividade biológica dos compostos, sendo estas previamente avaliadas por meio das plataformas ADMET.

### 4.2 ESTRUTURAS 2D E 3D DOS CONSTITUINTES

Segundo Silva 2003, as estruturas moleculares bidimensionais (2D) e tridimensionais (3D) possibilitam a exploração dos aspectos espaciais, facilitando o reconhecimento molecular, o que gera hipóteses que orientam o planejamento e a síntese de novos ligantes. Através da representação das estruturas em 2D e 3D, é possível realizar a manipulação ou representação de forma mais realista possível das estruturas das moléculas, assim como dos cálculos derivados das propriedades físico-químicas (Barreiro e fraga, 2014).

Na Tabela 2S (material suplementar) são representadas as estruturas bidimensionais e tridimensionais de todos os constituintes do mel da aroeira analisados, com o respectivo CID de cada estrutura.

### 4.3 PROPRIEDADES ADMET IN SILICO

Atualmente, pesquisas computacionais estão na etapa de modelagem do estudo da farmacocinética do fármaco, abrangendo absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) (Kurnia et al., 2023). A previsão farmacocinética de um composto deve ser analisada utilizando estudos computacionais, pois esse método é mais econômico e eficiente. Compostos bioativos isolados de plantas podem ser considerados compostos líderes se apresentarem um bom perfil ADMET (Prasanth et al., 2021).

A Tabela 3S (material suplementar) revela alguns parâmetros físico-químicos dos 36 compostos selecionados, visando compreender, por meio dos critérios empregados, se estes podem ser considerados como potenciais candidatos a novos medicamentos.

A avaliação da semelhança a medicamentos de um composto pode seguir a Regra dos cinco de Lipinski (RO5) (Kurnia et al., 2023). A Regra dos Cinco de Lipinski (RO5) estabelece os seguintes critérios: valor de refratividade molar entre 40 e 130, Log P a baixo a 5, número de aceitadores de ligações de hidrogênio inferior a 10, número de doadores de ligações de hidrogênio inferior a 10 e massa molecular inferior a 500 Daltons (Kurnia et al., 2023; Tumilaar et al., 2021). Na Tabela 3S, os constituintes Erlöse e Melezitose violaram todos os critérios abordados acima. Os demais compostos não violam nenhuma regra. Esta regra também afirma que um composto pode ser usado como medicamento administrado por via oral se não apresentar mais de uma violação (Tallei et al., 2020). Além disso, se os compostos apresentarem duas ou mais violações de RO5, a solubilidade e a permeabilidade do composto serão muito baixas (Kurnia et al., 2023).

A solubilidade em água é um fator crucial no mecanismo de biodisponibilidade

do fármaco. A solubilidade molar ideal em água (logS) deve ser superior -4 e inferior a 6, com base em uma avaliação qualitativa de solubilidade fornecida pela escala logS (Sá et al., 2020). Diante disso podemos observar os compostos da Tabela 3S que todos obedeceram a esse parâmetro.

A superfície polar (TPSA) e a quantidade de ligações rotacionais de medicamentos são igualmente indicadores confiáveis de uma biodisponibilidade oral eficaz. A TPSA está associada ao número de ligações de hidrogênio presentes em uma molécula. Observa-se que a maioria dos medicamentos comerciais com boa biodisponibilidade oral exibe valores de TPSA inferiores a 140 Å (Rodrigues e Costa 2021). Para os compostos propostos aqui, Erlöse, Melezitose e o Ácido rosmarínico apresentam valores acima do ideal para a literatura. A Tabela 4S (material suplementar) apresenta as previsões farmacocinéticas observadas para os compostos selecionados.

O valor ideal da absorção gastrointestinal é calculado a partir da biodisponibilidade e absorção, sendo um elemento essencial na previsão da viabilidade da absorção de medicamentos através do intestino delgado (Sá et al., 2021).

Para medicamentos administrados via oral, o ideal é que possuam uma boa absorção intestinal. Este fator é crucial para que o composto seja rapidamente absorvido pela microbiota intestinal e não sofra tantas interferências do metabolismo (Pinheiro et al., 2023). Os constituintes Erlöse, Melezitose e Ácido rosmarínico apresentam baixa absorção gastrointestinal, já os demais compostos apresentam alta absorção gastrointestinal.

O termo BBB (barreira hematoencefálica), empregado para avaliar a permeabilidade da barreira entre o sangue e o cérebro, é reconhecido como a barreira mais crucial para restringir a passagem de substâncias da corrente sanguínea para o cérebro. Isso ocorre devido à sua notável

impenetrabilidade e seletividade (Bastos et al., 2020).

Segundo Santana, Miranda e Sousa (2020), a glicoproteína P (Gp- P) funciona como transportadora de xenobióticos, ou seja, substâncias estranhas ao organismo, para o fígado, rins, cérebro e trato gastrointestinal, além de estarem envolvidas em todos os processos farmacocinéticos. Essa proteína desempenha um papel essencial na cinética de absorção e distribuição de diversos fármacos usados na prática clínica. No contexto deste estudo, o composto sintetizado não atua como inibidor da Gp-P, indicando que pode causar restrição do efluxo do fármaco após a absorção (Bastos et al., 2020).

O coeficiente de permeabilidade da pele ( $K_p$ ) é um parâmetro crucial para avaliar a capacidade de um composto penetrar na epiderme. Esse parâmetro está diretamente ligado à absorção sistêmica de medicamentos após a administração transdérmica (Sobanska et al., 2021). Na pesquisa de fármacos ou cosméticos destinados à aplicação na pele, é fundamental avaliar a permeabilidade, ou seja, a taxa de penetração de uma molécula no estrato córneo, a fim de determinar o potencial para uma liberação transdérmica eficaz de drogas. Considera-se que uma molécula conseguirá atravessar a pele se o valor de  $\log K_p$  for superior a  $-2,5$  cm/h (Awadelkareem et al., 2022).

As células Caco-2, originadas de adenocarcinoma do intestino grosso humano, têm sido extensivamente utilizadas ao longo dos anos em ensaios para avaliar a absorção e permeabilidade de substâncias. O objetivo é obter um prognóstico fundamentado sobre a absorção de moléculas por permeabilidade de membranas, podendo até medir a capacidade de absorção *in vivo* (Bastos et al., 2020).

Estudos farmacocinéticos propõem a seguinte classificação quanto à permeabilidade em células Caco-2:  $> 70$

nm/s indica alta permeabilidade, 4-70 nm/s indica média permeabilidade e  $< 4$  nm/s indica baixa permeabilidade (Bastos et al., 2020).

A ligação às proteínas plasmáticas (do inglês, *Plasma Protein Binding* - PPB) é um fator de extrema relevância para o planejamento e desenvolvimento de novos fármacos, bem como para análises farmacocinéticas. Quanto maior o número de moléculas/fármacos ligados às proteínas plasmáticas, maior será a capacidade dessas proteínas de atuarem como um reservatório, aumentando assim a disponibilidade do fármaco no organismo (Bastos et al., 2020).

As drogas são transportadas para seus locais de ação, passam por biotransformação e são excretadas, geralmente ligadas a proteínas plasmáticas ou hemácias. Apenas a forma livre da droga pode exercer sua ação. Portanto, a resposta terapêutica de um medicamento depende da porcentagem de droga livre disponível. Assim, quanto maior a capacidade de manter-se na forma livre, menor será o tempo de meia-vida do fármaco, o que pode exigir a redução dos intervalos entre as administrações (Pinheiro et al., 2022).

A PPB é considerada elevada quando for superior a 90% e moderada a baixa quando for inferior a 90% (Brandão et al., 2020). Neste estudo, o valor encontrado para este parâmetro foi de 100%, o que, em teoria, não seria um resultado ideal, já que a droga precisa estar livre para exercer sua ação. No entanto, isso abre espaço para a utilização em combinação com outros fármacos que possuem alta afinidade, permitindo que, por meio da competição, o fármaco perca parte de sua ligação e aumente a fração livre, elevando sua biodisponibilidade (Santana; Miranda; Sousa, 2020).

O citocromo P450 (CYP450) é um grupo de enzimas que desempenha um papel essencial no metabolismo de medicamentos e outros xenobióticos, incluindo micotoxinas. (McDonnell e Dang 2013; Lootens, 2022). As enzimas CYP450

podem transformar medicamentos e xenobióticos em compostos menos tóxicos, visando prevenir sua toxicidade ou, por outro lado, gerar produtos reativos (metabólitos) que podem provocar toxicidade (Guengerich, 2021). A Tabela 5S (material suplementar) apresenta as propriedades toxicológicas para os compostos selecionados.

As células MDCK podem ser consideradas um tipo de células renais caninas do modelo. Quando cultivadas em membranas semipermeáveis, essas células se diferenciam em um formato de epitélio colunar, apresentando junções semelhantes às células Caco-2.

De acordo com Santana, Miranda e Sousa (2020), a carcinogenicidade é a capacidade de uma substância induzir estímulos que levem ao desenvolvimento do câncer. Importa destacar que os ensaios para avaliar a carcinogenicidade demandam um período mais extenso, especialmente nos testes com ratos e camundongos, denominados como ensaios *in vivo*. Diante disso podemos observar que os compostos rutina, erlose e melezitose apresentam valores negativos para este parâmetro. Para os demais compostos da Tabela 5S, todos possuem carcinogenicidade negativa para ratos e positiva para camundongos.

Na realização da predição da inibição do hERG este parâmetro viabiliza a avaliação da influência do fármaco em teste na função cardíaca, devido à capacidade do gene hERG de codificar a subunidade  $\alpha$  do canal de potássio presente no miócito. A inibição desse gene resulta no bloqueio do canal de potássio controlado por voltagem, que é essencial para o potencial de ação no coração (Bastos et al. 2020). Os compostos gálicos, ácido 4-hidroxifenilático, ácido azelaico e o éster monociclohexílico de ácido succínico, apresentam baixo risco para esse parâmetro.

O Teste de Ames tem relevância significativa ao avaliar características mutagênicas de uma substância específica. Esse teste é capaz de identificar mutações

no material genético envolvido na síntese do aminoácido histidina (Kauffmann et al., 2020). Na realização do teste, utilizam-se linhagens de *Salmonella typhimurium* para verificar a possibilidade de mutagenicidade, sendo este um método amplamente aceito (Zeiger, 2019).

O Teste de Ames baseia-se na utilização de cepas indicadoras de *S. typhimurium*, que são sensíveis a substâncias capazes de induzir diferentes tipos de mutação. Na presença de agentes mutagênicos, essas cepas reverterão sua característica de auxotrofia para a síntese de histidina e começarão a formar colônias em um meio que não contém esse aminoácido (Bastos et al., 2020).

Em relação a mutagenicidade nas quatro cepas selecionadas de *Salmonella typhimurium* (TA100\_10RLI, TA100\_NA, TA1535\_10RLI e TA1335\_NA), somente a rutina, álcool hidroxiconiferílico, o éster monociclohexílico de ácido succínico e o lumicrômio apresentaram resultados negativos para as quatro cepas. A Tabela 6S (material suplementar) apresenta as previsões de atividades biológicas para os compostos selecionados.

O PASS Online prevê a probabilidade de um composto estar ativo (Pa) e a probabilidade de estar inativo (Pi). Pa estima a chance de o composto estudado pertencer à subclasse de compostos ativos, enquanto Pi estima a chance de o composto pertencer à subclasse de compostos inativos (Filimonov et al, 2014).

O Pass Online fornece previsões sobre a probabilidade de novos efeitos e mecanismos de ação de compostos, com base no espectro de atividade desejado, utilizando informações de bases de dados internas, antigas e comerciais. Ele antecipa o espectro de atividade biológica dos compostos avaliados (Palmeira et al., 2019). Na Tabela 6S contém os valores das propriedades analisadas: Anti-inflamatória, Antioxidante, Anticarcinogênica e cicatrizante dos principais compostos do mel.

#### 4.4 IDENTIFICAÇÃO DA CAVIDADE DE LIGAÇÃO

O CavityPlus emprega uma abordagem fundamentada em geometria estrutural para identificar e examinar os locais de acoplamentos dos ligantes. Em contraste com outras técnicas de detecção de sítios de ligação, o CavityPlus oferece uma elevada precisão na predição tanto em conjuntos de testes de proteínas unidas quanto desunidas (Yuan; Pei; Lai, 2013).

Uma particularidade exclusiva do CavityPlus é sua utilização do CavityScore

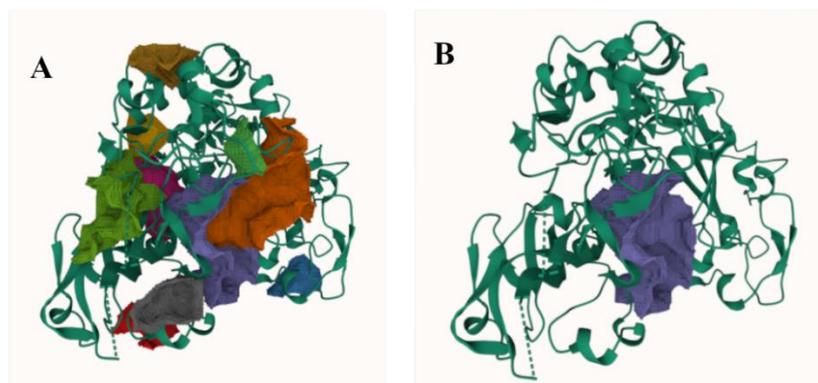
e CavityDrugScore para quantificar a ligandabilidade e a capacidade de drogar, respectivamente, de uma cavidade de ligação identificada. A ligandabilidade indica a viabilidade de desenvolver pequenos ligantes com afinidades de ligação elevadas para uma determinada cavidade, enquanto a drogabilidade reflete a probabilidade de uma cavidade ser um alvo promissor para a ligação de moléculas com características farmacológicas similares (Xu et al., 2018). A Tabela 1 mostra os valores das cavidades da proteína em estudo.

Tabela 1 - Saída do módulo CavityPlus com o PDB ID: 1LML

| Cavity | Pred Max pKd | Pred Ave pKd | DrugScore | Druggabilidade |
|--------|--------------|--------------|-----------|----------------|
| 1      | 11.09        | 6,98         | 268       | Médio          |
| 2      | 10,62        | 6,95         | 148       | Forte          |
| 3      | 10.54        | 6,94         | 777       | Forte          |
| 4      | 9,47         | 5,86         | -515      | Fracó          |
| 5      | 7,88         | 5.32         | -952      | Fracó          |
| 6      | 7,19         | 5.08         | -730      | Fracó          |
| 7      | 6,8          | 4,95         | -936      | Fracó          |
| 8      | 6,08         | 4,7          | -1527     | Fracó          |
| 9      | 5,93         | 4,65         | -1541     | Fracó          |
| 10     | 5,49         | 4,5          | -1434     | Fracó          |

Fonte: Adaptado (Xu et al., 2018).

Figura 1 - (A) Cavidades detectadas no CavityPlus e (B) Cavidade estabelecida com a melhor pontuação de resultados Pred Max pKd, Pred Ave pKd, DrugScore e Druggabilidade.



Fonte: Adaptado (Xu et al., 2018)

#### 4.5 DOCKING MOLECULAR

Uma maneira direta de examinar a energia de interação entre um ligante e um receptor é através do método de docking molecular. Basicamente, esse método envolve identificar uma disposição

adequada do ligante que reduz ao máximo a energia de interação com o receptor correspondente. A estabilidade da ligação entre o ligante e o receptor é diretamente proporcional à diminuição da energia de ligação entre eles. Como uma etapa inicial, estimamos as energias de interação para os complexos conforme indicado na Tabela 2.

Tabela 2 - Estimativas dos valores das energias de ligação entre os ligantes do mel de aroeira e o receptor GP63 da Leishmaniose.

| Ligantes (Código CID)       | Receptor                     |      |
|-----------------------------|------------------------------|------|
|                             | GP63 (PDB ID: 1LML)          |      |
|                             | $\Delta G_{BIND}$ (kcal/mol) |      |
| Rutina (6728944)            |                              | -7,8 |
| Ácido elágico (5281855)     |                              | -7,5 |
| Quercetina (5280343)        |                              | -7,4 |
| Luteolina (5280445)         |                              | -7,4 |
| Eriodictiol (440735)        |                              | -7,3 |
| Fisetina (5281614)          |                              | -7,2 |
| Hesperetina (72281)         |                              | -7,2 |
| Kaempferide (5281666)       |                              | -7,2 |
| Apigenina (5280443)         |                              | -7,1 |
| Baicaleína (5281605)        |                              | -7,1 |
| Ácido rosmarínico (5281792) |                              | -7,1 |
| Epicatequina (72276)        |                              | -7,0 |

|                         |      |
|-------------------------|------|
| Genisteína (5280961)    | -7,0 |
| Isorhamnetina (5281654) | -7,0 |
| Campferol (5280863)     | -7,0 |
| Lumicrômio (5326566)    | -7,0 |
| Naringenina (439246)    | -7,0 |

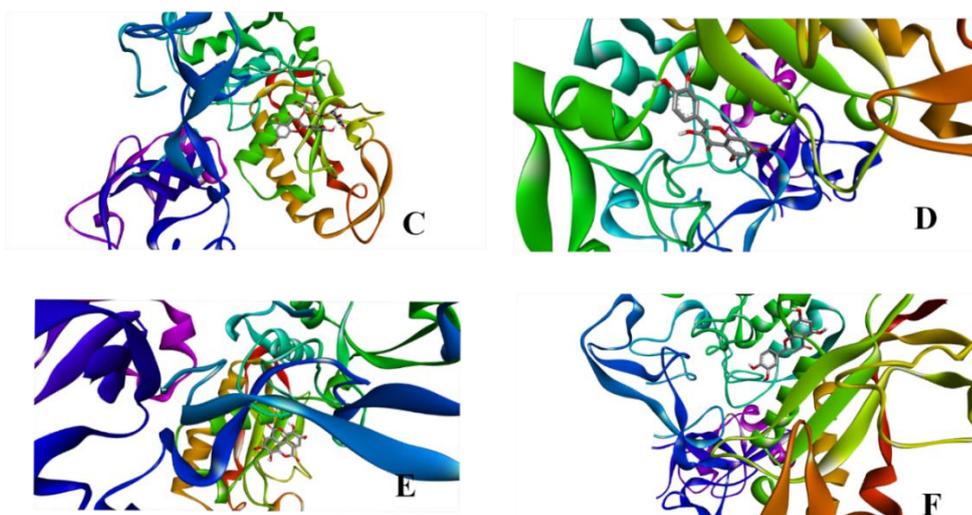
Fonte: Autores (2024).

O presente estudo estimou os modos de ligação e a energia envolvida para 17 ligantes identificados no mel de aroeira, como mostrado na Tabela 2, sendo ligantes promissores para a inibição da proteína GP63 da leishmaniose. Os valores de energia de acoplamento para os ligantes mencionados acima foram encontrados na faixa entre -7,0 a -7,8 kcal/mol, para o alvo enzimático GP63. Sendo assim, os resultados moleculares mostram que as energias de ligação dos quatro ligantes ativos da proteína foram todos  $\leq 7,0$  kcal/mol, indicando que os ligantes ativos acima mencionados têm uma boa ligação com o alvo, enquanto a energia de ligação da Rutina- GP63 (-7,8 kcal/mol) foi a de

melhor afinidade de ligação. Isto mostra que pode vim a ser um alvo potencial para inibição do receptor GP63 no tratamento da leishmania.

Portanto, com base nos resultados da Tabela 2, optamos por selecionar apenas os quatro ligantes com melhores energias de ligação para a formação dos complexos e para a análise subsequente. Especificamente, escolhemos os ligantes que demonstraram os melhores resultados, com valores menores que -7,3 kcal/mol. Esses ligantes são identificados pelos códigos Rutina (6728944); Ácido elágico (5281855); Quercetina (5280343); Luteolina (5280445) tendo os valores, respectivamente de -7,8; -7,5; -7,4 e -7,4 kcal/mol.

Figura 2 - Visualização da posição do ligante no software Discovery Studio 2020 (BIOVIA). (C) Posição do ligante Rutina encaixado no receptor; (D) Posição do ligante Quercetina no receptor; (E) Posição do ligante Ácido elágico no receptor; e (F) Posição do ligante Luteolina no receptor.

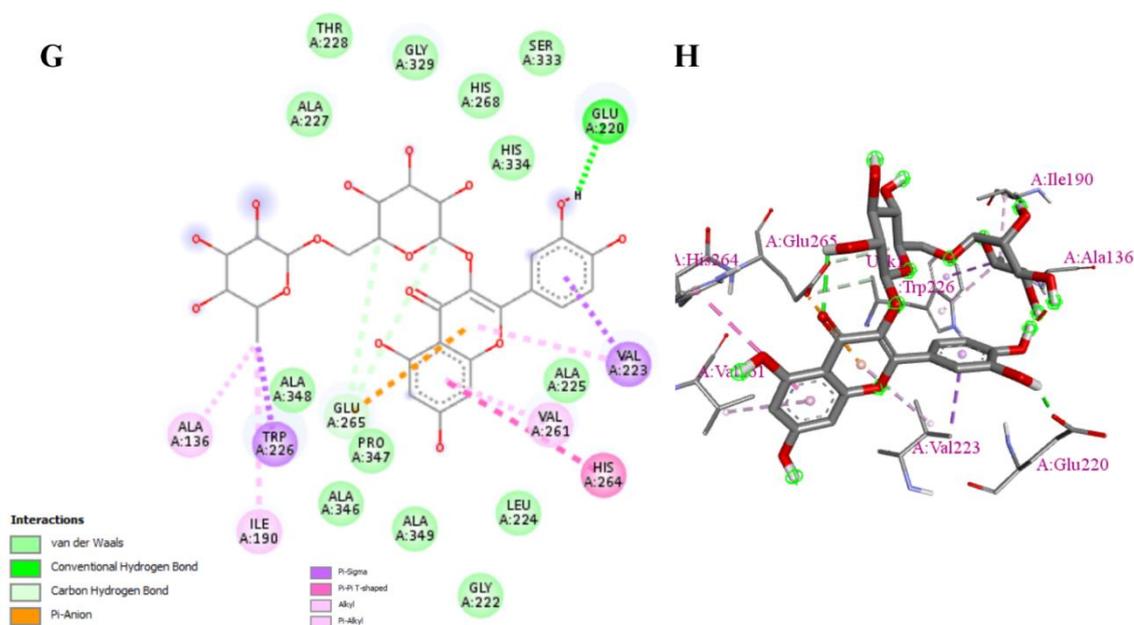


Fonte: Autoria própria com o uso do BIOVIA Discovery Studio Visualizer (2024).

Na figura 2 podemos visualizar a posição de encaixe dos ligantes, quercetina,

luteolina, rutina e ácido elágico, no receptor GP63.

Figura 3 - Interações dos resíduos de aminoácidos do sítio ativo da proteína GP63 junto com o ligante Rutina. (G) Estrutura do ligante em 2D e as ligações existentes e (H) As interações entre os resíduos e o ligante em 3D.

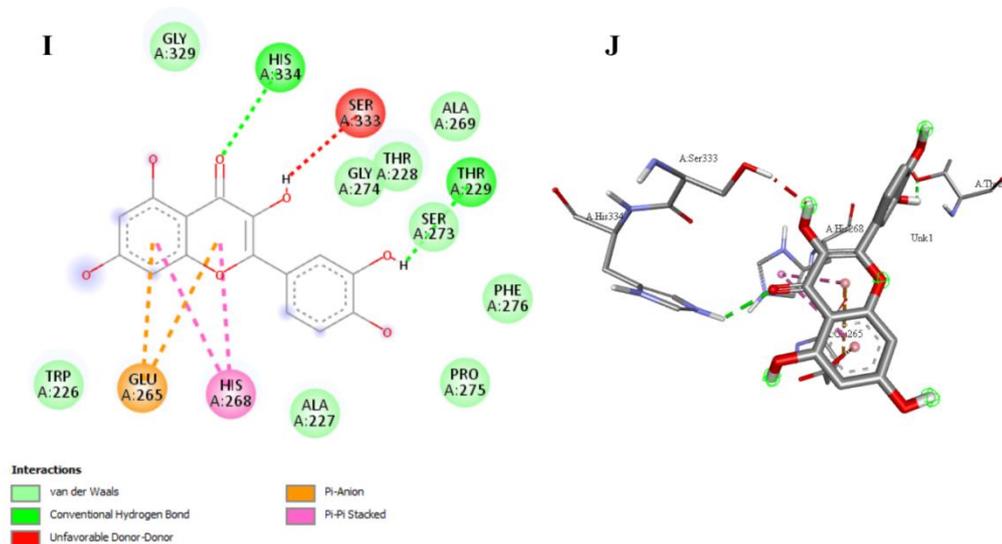


Fonte: Autoria própria com o uso do BIOVIA Discovery Studio Visualizer (2024).

A rutina foi o composto que apresentou o melhor resultado de afinidade de ligação, como mostra a Tabela 6S. Apresenta 1 ligação de hidrogênio com o resíduo Glu220, o resíduo GLU265 possui 1 ligação eletrostática e 2 ligações carbono hidrogênio com a rutina. Também demonstrou 14 ligações de van der Waals

com os resíduos de aminoácidos THR28, GLY329, HIS268, SER333, ALA227, HIS332, ALA348, PRO347, ALA346, ALA349, GLY222, LEU224, ALA225, sendo assim foi o composto que apresentou o maior número de ligação de van der Waals.

Figura 4 - Interações dos resíduos de aminoácidos do sítio ativo da proteína GP63 com o ligante Quercetina. (I) Estrutura do ligante em 2D e as ligações existentes e (J) As interações entre os resíduos e o ligante em 3D.



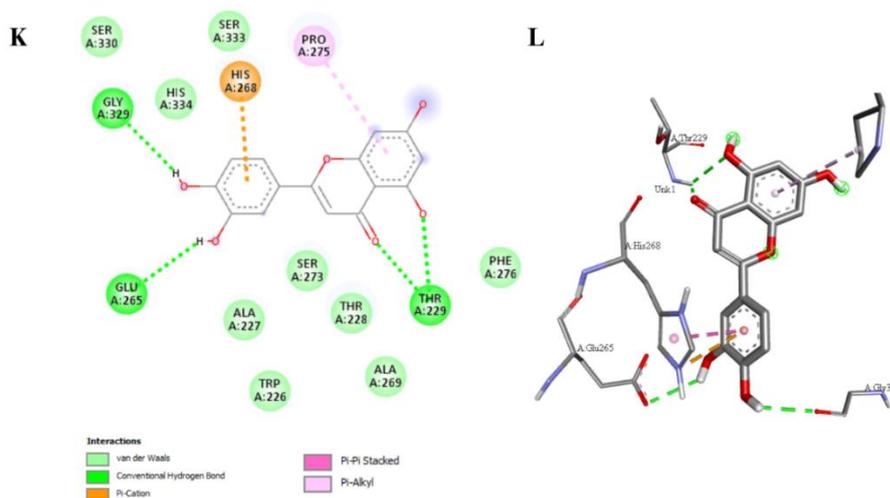
Fonte: Autoria própria com o uso do BIOVIA Discovery Studio Visualizer (2024).

Na Figura 4I é possível observar as interações que a quercetina realiza com o sítio de ligação da proteína GP63. Com relação às ligações de hidrogênio, observa-se 2 ligações com os resíduos His334 e o Thr229. Pode ser citado um exemplo interessante, onde essa interação foi crucial para o desenvolvimento de compostos com atividade biológica, como é o caso de certos inibidores de proteínas cinases, que se ligam ao sítio do ATP nessas enzimas. Esses inibidores precisam estabelecer interações por meio de ligações de hidrogênio em uma região crucial da enzima, conhecida como "hinge" (dobradiça) (Fokoue et al., 2020). A quercetina é um polihidroxi flavonoide que

possui diversas funções biológicas, incluindo ação antioxidante, anti-inflamatória, antiviral, entre outras (Liu e Liu, 2020).

Esse composto também apresentou uma ligação desfavorável com o resíduo Ser333, esta provocada por uma forte repulsão, sendo o único que apresentou esse tipo de interação entre os compostos estudados. Percebe-se ainda na Figura 4I, uma ligação eletrostática com o resíduo Glu265 e uma ligação Pi-Pi com o resíduo His268. Além das 9 ligações de van der Waals com os resíduos Gly329, Thr228, Ala269, Gly274, Ser273, Phe276, Pro275, Ala227, Trp226

Figura 5 - Interações dos resíduos de aminoácidos do sítio ativo da proteína GP63 junto com o ligante Luteolina. (K) Estrutura do ligante em 2D e as ligações existentes e (L) As interações entre os resíduos e o ligante em 3D.

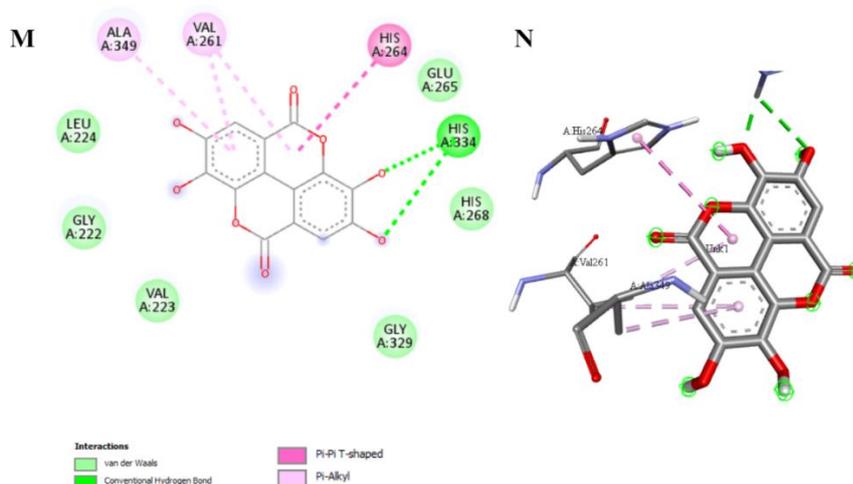


Fonte: Autoria própria com o uso do BIOVIA Discovery Studio Visualizer (2024).

A luteolina apresentou interações por ligações de hidrogênio, van der Waalls e eletrostáticas. Como mostrado na Figura 5 e na Tabela 1 esse composto apresenta 9 interações de van der Waalls com os resíduos Ser330, Ser333, Ser334, Ala227,

Trp226, Ser273, Thr228, Ala269, Phe276. Também apresentou 3 interações de hidrogênio convencional produzindo os resíduos aminoácidos Thr 229, Glu265, Gly329. E uma interação eletrostática com o resíduo His268.

Figura 6 - Interações dos resíduos de aminoácidos do sítio ativo da proteína GP63 junto com o ligante Ácido elágico. (M) Estrutura do ligante em 2D e as ligações existentes e (N) As interações entre os resíduos e o ligante em 3D.



Fonte: Elaboração própria por meio do BIOVIA Discovery Studio Visualizer (2024).

A Figura 6M mostra todas as interações realizadas no docking molecular com o ligante ácido elágico no qual é visível duas ligações de hidrogênio entre os oxigênios do grupo éster com o resíduo His334, possui também ligação de van der Waals com os resíduos Leu224, Gly222, Val223, Gly329, His268, Glu265. Esse composto não apresenta nenhuma ligação eletrostática.

A Tabela 3 apresenta as moléculas investigadas e suas respectivas interações intermoleculares, com ligações de hidrogênio, eletrostáticas, hidrofóbicas e de van der Waals, com os respectivos resíduos de aminoácidos no sítio ativo da principal proteína da leishmaniose.

Tabela 3 - Resumo das interações intermoleculares entre cada ligante e os resíduos que compõem o sítio catalítico da proteína GP63.

| Ligante       | Tipo de Interações                 | Cor atribuída | Resíduos de Aminoácidos   |
|---------------|------------------------------------|---------------|---|
| Ácido elágico | Van der Waals                      | Verde claro   | LEU224, GLY222, VAL223, GLY329, HIS268, GLU265  |
|               | Ligação de Hidrogênio Convencional | Verde         | HIS334  |
|               | Pi-Pi em forma de T                | Rosa Escuro   | HIS264  |
|               | Pi-Alquila                         | Rosa          | ALA349, VAL261  |
| Luteolina     | Van der Waals                      | Verde claro   | SER330, SER333, SER334, ALA227, TRP226, SER273, THR228, ALA269, PHE276                                |
|               | Ligação de Hidrogênio Convencional | Verde         | THR 229, GLU265, GLY329   |
|               | Pi-cátion                          | Laranja       | HIS268  |
|               | Pi-Alquila                         | Rosa          | PRO275  |
| Quercetina    | Van der Waals                      | Verde claro   | GLY329, THR228, ALA269, GLY274, SER273, PHE276, PRO275, ALA227, TRP226                                |
|               | Ligação de Hidrogênio Convencional | Verde         | HIS334, THR229  |
|               | Doador-doador desfavorável         | Vermelho      | SER333  |
|               | Pi-ânion                           | Laranja       | GLU265  |
|               | Pi-Pi em forma de T                | Rosa Escuro   | HIS268  |
| Rutina        | Van der Waals                      | Verde claro   | THR28, GLY329, HIS268, SER333, ALA227, HIS332, ALA348, PRO347, ALA346, ALA349, GLY222, LEU224, ALA225 |

|                                    |             |                |
|------------------------------------|-------------|----------------|
| Ligação de Hidrogênio Convencional | Verde       | GLU220         |
| Ligação Carbono Hidrogênio         | Azul Claro  | GLU265         |
| Pi-Sigma                           | Roxo        | VAL223, TRP226 |
| Pi-Pi em forma de T                | Rosa Escuro | HIS264         |
| Alquila                            | Rosa claro  | ALA136, ILE190 |
| Pi-Alquila                         |             | VAL261         |

Fonte: Autores (2024).

Através da Figura 6 acima e conforme a Tabela 3, podemos constatar que o ligante Ácido elágico apresentou ao todo 10 interações, sendo 6 de van der Waals, 1 ligação convencional de hidrogênio, 3 ligações Hidrofóbicas.

O composto Luteolina, conforme evidenciado na Figura 5 e na Tabela 3, demonstra um total de 14 interações moleculares, compreendendo 9 interações de van der Waals, 3 interações de hidrogênio convencional, 1 interação eletrostática e 1 interação hidrofóbica.

A substância Quercetina, conforme ilustrado na Figura 4 e detalhado na Tabela 3, apresenta um conjunto de 14 interações moleculares distintas. Estas incluem 9 interações de van der Waals, 2 interações de hidrogênio convencionais, 1 interação de doador desfavorável, 1 interação eletrostática e 1 interação hidrofóbica.

O ligante Rutina, conforme ilustrado na Figura 3 e detalhado na Tabela 3, apresenta 21 ligações, sendo o composto com mais ligações analisadas, ao todo são formadas 13 ligações de van der Waals, 1 ligação de hidrogênio, 1 ligação carbono de hidrogênio, sendo o único composto que apresentou essa ligação, e o total de 6 ligações hidrofóbicas.

## 5 CONCLUSÃO & PERSPECTIVAS

Diante dos resultados apresentados, é possível afirmar que o mel derivado da espécie botânica conhecida como aroeira-

do-sertão demonstra notável potencial medicinal e farmacológico. A utilização amplamente difundida do mel na medicina tradicional destaca sua relevância. Nesse contexto, a presente investigação empregou abordagem computacional para analisar alguns constituintes específicos do mel da aroeira, visando à previsão das propriedades farmacocinéticas e a capacidade de interação com a proteína GP63 da Leishmaniose.

Os resultados obtidos nesta pesquisa revelam que, dentre os 36 constituintes submetidos à análise, com especial atenção à observância da regra dos 05 de Lipinski, a Erlose e a Melezitose estão entre os únicos compostos que não obedece a regra. Portanto, esses compostos não são considerados alvos promissores para a subsequente fase de desenvolvimento farmacêutico, mesmo diante de resultados favoráveis em outros parâmetros. Vale ressaltar que futuras pesquisas contemplarão a investigação de outros constituintes, visando uma compreensão mais abrangente, com a aspiração de realizar, em etapas subsequentes, com o estudo do docking molecular.

Com base nos resultados mostrados nesse estudo na parte do docking molecular, podemos ressaltar que entre os quatro ligantes com maior afinidade de ligação foram a rutina, ácido elágico, quercetina e luteolina tendo os valores, respectivamente de -7,8; -7,5; -7,4 e -7,4 kcal/mol. Com relação às interações entre os resíduos e os ligantes, a luteolina tem a menor afinidade de ligação, porém realiza importantes

interações com os resíduos do sítio ativo da proteinase GP63.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao apoio do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí (IFPI), campus Picos e ao prof. Dr. Ézio Sá, coordenador do Laboratório de Quimioinformática & Modelagem Molecular (LQ&MM) e ao Grupo de Computação, Pesquisa e Ensino de Química (COMPEQ/IFPI) pelo suporte, a orientação e a possibilidade da realização deste estudo.

## REFERÊNCIAS

ALBARIDI, N.A. Antibacterial Potency of Honey. **Internacional J. Microbiol.** 2019, 2019, 2464507.

AWADELKAREEM, A. M. et al. Análise fitoquímica e in silico ADME/Tox de extrato de *Eruca sativa* com potencial antioxidante, antibacteriano e anticancerígeno contra linhagens celulares de carcinoma colorretal Caco-2 e HCT-116. **Moléculas**, v. 27, n. 4, pág. 1409, 2022.

BASTOS, KZC; CORTÊZ, AH da S.; CORTÊZ, THC.; PINTO, IS.; SOUSA, JA de. Análise in silico do perfil farmacocinético e toxicológico de medicamentos em pesquisa para tratamento da COVID-19. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 9, n. 11, p. e529119450, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i11.9450. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/9450>. Acesso em: 4 ago. 2024.

BARROS, R. O., JUNIOR, F. L., PEREIRA, W. S., OLIVEIRA, N. M., RAMOS, R. M. Interaction of drug candidates with various SARS-CoV-2 receptors: An in silico study to combat COVID-19. **J Proteome Res.**, v. 19, n. 11, p. 4567-4575, 2020. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>.

BARREIRO, E. J; FRAGA, C. A. M. Química Medicinal-: As bases moleculares da ação dos fármacos. **Artmed Editora**, 2014.

BERMAN, H. M.; WESTBROOK, J.; FENG, Z.; GILLILAND, G.; BHAT, T. N.; WEISSIG, H.; SHINDYALOV, I. N.; BOURNE, P. E. The Protein Data Bank. **Nucleic Acids Res.**, v. 28, n. 1, p. 235-242, 2000. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>.

BIOVIA, D. S. Discovery Studio Visualizer. **Dassault Systèmes**: San Diego, 2020. Disponível em: <https://3dsbiovia.com/products/collaborative-science/biovia-discovery-studio/visualization.html>. Acesso em: 27 nov.2023.

BRANDÃO, D. L. DO N., MARTINS, H. P. DOS S., TOMAZ, J. M. O., FERREIRA, G. G., RAMOS, H. O., Percário, S., & Dolabela, M. F. (2020). In silico study of diperpens isolated from *Portulaca pilosa* L and their correlation with ethnobotanical studies. **Research, Society and Development**, 9(11), e99491110635

CARVALHO, S. H., FRÉZARD, F., PEREIRA, N. P., MOURA, A. S., RAMOS, L. M., CARVALHO, G. B., & ROCHA, M. O. American tegumentary leishmaniasis in Brazil: a critical review of the current therapeutic approach with systemic meglumine antimoniate and short-term possibilities for an alternative treatment. **Tropical Medicine & International Health**, v. 24, n. 4, p. 380-391, 2019.

CHAMBÓ, E. D., TOLEDO, V. A. A. 'Introductory Chapter: The Importance of the Physicochemical Characterization of Honey'. Honey Analysis - **New Advances and Challenges**, **IntechOpen**, 2020. doi:10.5772/intechopen.92199.

DAS, S., SARMAH, S., LYNDEN, S., & SINGHA ROY, A. Uma investigação

sobre a identificação de potenciais inibidores da protease principal do SARS-CoV-2 usando estudo de encaixe molecular. **J Biomol Struct Dyn.** 2020; doi: 10.1080/07391102.2020.1763201.

DAIANA, A.; MICHELIN, O.; ZOETE V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Sci Rep.**, v. 7, n. 42717, 1-13, 2017. <https://doi.org/10.1038/srep42717>.

FERREIRA, MARIA JAIANA GOMES. Potencial antibacteriano e antioxidante de extratos aquosos das folhas da aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva* Allemão) e sua aplicação como conservante natural em queijo frescal ultrafiltrado. 2021. 140 f. Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2021.

FILIMONOV, D. A.; LAGUNIN, A. A.; GLORIOZOVA, T. A.; RUDIK, A. V.; DRUZHILOVSKII, D. S.; POGODIN, P. V.; POROIKOV, V. V. Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource. **Chem Heterocycl Comp.**, v. 50, p. 444-457, 2014. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>.

FOKOUÉ, Harold H. et al. Há Algo Novo No Reconhecimento Molecular Aplicado à Química Medicinal?. **Química Nova**, v. 43, p. 78-89, 2020.

GARDONI, L.C. de P.; SANTANA, R.M.; BRITO, J.C.M.; RAMOS, L.X.; ARAÚJO, L.A.; BASTOS, E.M.A.F.; CALAÇA, P. Content of phenolic compounds in monofloral aroeira honey and in floral nectary tissue. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, v.57, e02802, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1590/S16783921.pab2022.v57.02802>

GUENGERICH, F. Peter. A history of the roles of cytochrome P450 enzymes in the toxicity of drugs. **Toxicological research**, v. 37, n. 1, p. 1-23, 2021.

IBARRA-MENESES, A. V., CORBEIL, A., WAGNER, V., ONWUCHEKWA, C., & FERNANDEZ-PRADA, C. Identification of asymptomatic Leishmania infections: a scoping review. **Parasites Vectors** **15**, 5 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13071-021-05129-y>

KAUFFMANN, K., GREMM, L., BRENDT, J., SCHIWY, A., BLUHM, K., HOLLERT, H., & BÜCHS, J. Tipo alternativo de teste de Ames permite detecção dinâmica de mutagenicidade por monitoramento online da atividade respiratória. **Science of The Total Environment**, v. 726, p. 137862, 2020.

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 2023 update. *Nucleic Acids Res.* 2023 Jan 6;51(D1):D1373-D1380. doi:10.1093/nar/gkac956.

KURNIA, D., PUTRI, SA, TUMILAA, SG, ZAINUDDIN, A., DHARSONO, HDA, & AMIN, MF (2023). Estudo in silico da atividade antiviral de compostos polifenólicos de *Ocimum basilicum* por docagem molecular, ADMET e análise de semelhança de fármacos. **Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry**, 16, 37-47. <https://doi.org/10.2147/AABC.S403175>

KRAMER, C.; TING, A.; ZHENG, H.; HERT, J.; SCHINDLER, T.; STAHL, M.; ROBB, G.; CRAWFORD, J. J.; BLANEY, J.; MONTAGUE, S.; LEACH, A. G.; DOSSETTER, A. G.; GRIFFEN, E. J. Learning Medicinal Chemistry

- Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity (ADMET) Rules from Cross-Company Matched Molecular Pairs Analysis (MMPA). **J Med Chem.**, v. 61, n. 8, p. 3277-3292, 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00935>.
- LEE, S. K.; LEE I. H.; KIM H. J.; CHANG., G. S.; CHUNG, J. E.; NO, K. T. The PreADME Approach: Webbased program for rapid prediction of physico-chemical, drug absorption and drug-like properties. **EuroQSAR, Designing Drugs and Crop Protectants: processes, problems and solutions. Blackwell Publishing**, Massachusetts, USA, v. 1, p. 418-420, 2003.
- LIU S, LIU J. Avanços nos efeitos farmacológicos da quercetina. *Chin J Lung Dis* . 2020;13(01):104–106.
- LOOTENS, Orphélie et al. Possible mechanisms of the interplay between drugs and mycotoxins—is there a possible impact?. **Toxins**, v. 14, n. 12, p. 873, 2022.
- MICHENER, C. D. **The bees of the world**. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2000. 913p.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE: Biblioteca Virtual em Saúde. “**Agir agora. Agir juntos. Investir em DTNs**”: 30/01 – **Dia Mundial das Doenças Tropicais Negligenciadas** [2023]. Disponível em: Acesso em: 17 de janeiro de 2024.
- MORRIS, G. M., HUEY, R., LINDSTROM, W., SANNER, M. F., BELEW, R. K., GOODSSELL, D. S., OLSON, A. J. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **J Comput Chem.**, v. 30, n. 16, p. 2785-2791, 2009. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>.
- MCDONNELL, Anne M.; DANG, Cathyen H. Revisão básica do sistema citocromo p450. **Revista do praticante avançado em oncologia**, v. 4, n. 4, pág. 263, 2013.
- PALMEIRA, Júlia Tavares et al. Análise das propriedades do cis-calameneno relacionada à odontologia: estudo in silico. **Revista Uningá**, v. 56, n. S5, p. 87-97, 2019.
- PEDRO, SRM A Fauna das Abelhas Sem Ferrão no Brasil (Hymenoptera: Apidae). **Sociobiologia**, Feira de Santana, Brasil, v. 4, pág. 348–354, 2014. DOI: 10.13102/sociobiology.v61i4.348-354. Disponível em: <https://periodicos.uefs.br/index.php/sociobiology/article/view/699>. Acesso em: 17 jan. 2024.
- PENA JÚNIOR DS, ALMEIDA CA, SANTOS MCF, FONSECA PHV, MENEZES EV, ET AL. (2022) Atividades antioxidantes de alguns tipos de mel monofloral produzidos em Minas Gerais (Brasil). *PLOS ONE* 17(1): e0262038. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262038>
- PETTERSEN, E. F., GODDARD, T. D., HUANG, C. C., COUCH, G. S., GREENBLATT, D. M., MENG, E. C., FERRIN, T. E. UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. **J Comput Chem.**, v. 25, n.13, p. 1605-1612, 2004. <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>
- PINHEIRO, RB dos S.; COSTA JÚNIOR, AC da.; TÉLLEZ ZEPEDA, CA.; SANTOS, L. dos.; PINTO, LP.; CABRAL, OV; SOTO, GATO. Análise in silico do perfil farmacocinético e toxicológico do complexo tioglicolato de Zinco II [Zn(ATG)2(OH)2]. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, [S. l.], v. 6, pág. e44711629430, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i6.29430. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/29430>. Acesso em: 4 ago. 2024.

PINHEIRO, L. N., ORNELAS, P. H. C. P., TAVARES, J. P. C., DOS SANTOS, T. F. C., DA SILVA, A. B. F., DE SOUZA, P. H. A., ... & FIGUEIREDO, S. Análise Farmacocinética E Farmacodinâmica in Sílico Do Eucaliptol. *REVISTA FOCO*, v. 16, n. 6, p. e2402-e2402, 2023.

PRASANTH D, MURAHARI M, CHANDRAMOHAN V, PANDA SP, ATMAKURI LR, GUNTUPALLI C. Identificação in silico de potenciais inibidores de Cinnamon contra a principal protease e glicoproteína spike do SARS CoV-2. *J Biomol Struct Dyn* . 2021; 39 :4618–4632.  
doi:10.1080/07391102.2020.1779129

RODRIGUES, J.S.M.; COSTA, E.D. Previsão in silico ADME/T de novos inibidores potenciais contra o vírus da dengue. *Res. Soc. Develop*. 2021, 10, e53010414459.

SÁ, E. R. A., COSTA, A. N., COSTA, R. K. M., SOUZA, J. L., RAMOS, R. M., LIMA, F. C. A. In silico study of the interactions of Pilocarpus microphyllus imidazolic alkaloids with the main protease (Mpro) of SARS-CoV-2. *Mol. Simulation*, v. 47, n. 1, p. 74-87, 2021. <http://doi.org/10.1080/08927022.2021.1873321>.

SANTANA, L. E. G. S.; MIRANDA, I. K. I.; SOUSA, J. A. Análise in silico da farmacocinética, da farmacodinâmica e da toxicidade de dois compostos isolados da Moringa oleífera. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 11, e81991110469, 2020.

SILVA, T. H. A. Modelagem Molecular. In: ANDREI, C. C. et al. Da Química Medicinal à Química Combinatória e Modelagem Molecular. 1ª ed. *Barueri: Manole*, 2003. Capítulo 6, p111-p139

SILVA, FLÁVIO DINIZ; ALVES, F. Docking molecular para determinação de fármacos com maior afinidade aos alvos candidatos para o tratamento de adenocarcinoma gástrico. *Rev NBC [periódico na Internet]*, v. 9, n. 17, p. 97-107, 2019.

SOBANSKA, A. W. W., Robertson, J., & Brzezińska, E. (2021). RP-18 TLC Chromatographic and Computational Study of Skin Permeability of Steroids. *Pharmaceuticals*, 14(7), 600.

TALLEI, TE, TUMILAAAR, SG, NIODE, NJ, FATIMAWALI, F., KEPEL, BJ, IDROES, R., EFFENDI, Y., SAKIB, SA E EMRAN, TB Potencial de compostos bioativos vegetais como inibidores da protease principal (Mpro) e da glicoproteína spike (S) do SARS-CoV-2: um estudo de encaixe molecular. *Scientifica* . 2020; 2020 . doi:10.1155/2020/6307457

TUMILAAAR SG, FATIMAWALI F, NIODE NJ, ET AL. O potencial do extrato da folha de Pangium edule Reinw como inibidor da protease do HIV-1: uma abordagem de biologia computacional. *J Appl Pharm Sci*. 2021;11:101–110.

TROTT, O., OLSON, A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem.*, v.31, n. 2, p. 455-461, 2010. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>.

WYREPKOWSKI, C. D. C., DA COSTA PAZ, A., JENSEN, B. B., & FRANCO, A. M. R. Aspectos farmacológicos da terapia medicamentosa utilizada para a leishmaniose cutânea: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 12, n. 8, p. e3352-e3352, 2020.

XU, Youjun et al. CavityPlus: a web server for protein cavity detection with pharmacophore modelling, allosteric site identification and covalent ligand binding

ability prediction. **Nucleic acids research**, v. 46, n. W1, p. W374-W379, 2018.

ZEIGER, Errol. O teste que mudou o mundo: O teste de Ames e a regulamentação de produtos químicos. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* , v. 841, p. 43-48, 2019.

YIZENGAW, E., Nibret, E. Efeitos da leishmaniose cutânea na qualidade de vida dos pacientes. **BMC Infect Dis** **24**, 598 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09518>

YUAN, Yaxia; PEI, Jianfeng; LAI, Luhua. Binding site detection and druggability prediction of protein targets for structure-based drug design. **Current pharmaceutical design**, v. 19, n. 12, p. 2326-2333, 2013.