

Estudo *In Silico*: Potencial Inibitório de Compostos Voláteis da *Callistemon Citrinus* Contra SAP3 de *Candida Albicans* por Ancoragem Molecular

In Silico Study: Inhibitory Potential of Volatile Compounds from Callistemon Citrinus Against Candida Albicans SAP3 by Molecular Docking

Raquel A. Guimarães, Lorrany K. C. Queiroz, Gustavo S. Prado, Gunar V. S. Mota & Fábio L. P. Costa

Candida albicans é um fungo que causa a Candidíase, uma infecção com alta recorrência e mortalidade, especialmente em pacientes imunossuprimidos. Para abordar esse problema, realizou-se ancoragem molecular usando programas computacionais como *AutoDock Vina*, *OpenBabel*, *Avogadro* e *Discovery Studio*, com a proteína SAP3 do fungo (banco de dados RCSB PDB: 2H6T), usando compostos identificados previamente na planta *Callistemon citrinus*, conhecidas por suas propriedades antifúngicas, os quais foram obtidos pelo *PubChem*. Os melhores resultados foram obtidos com Gamma-gurjuneno, Alfa-terpineol e Cariofileno. Esses compostos mostram potencial como candidatos para futuras investigações *in vitro* visando o tratamento da Candidíase.

Palavras-chave: ancoragem; callistemon; candida.

Candida albicans is a fungus that causes Candidiasis, an infection with high recurrence and mortality, especially in immunosuppressed patients. To address this problem, molecular docking was carried out using computer programs such as *AutoDock Vina*, *OpenBabel*, *Avogadro* and *Discovery Studio*, with the fungus' SAP3 protein (RCSB PDB database: 2H6T), using compounds previously identified in the plant *Callistemon citrinus*, known for their antifungal properties, which were obtained from *PubChem*. The best results were obtained with Gamma-gurjunene, Alphaterpineol and Caryophyllene. These compounds show potential as candidates for future investigations aimed at treating Candidiasis.

Keywords: docking; callistemon; candida.

Introdução

Candidíase é uma infecção causada por crescimento anormal do fungo *Candida*, sendo o tipo mais comum, a *Candida albicans*. Normalmente, este fungo vive no corpo humano, em locais como a boca, garganta e vagina, de forma não prejudicial, ou seja, ele faz parte da microbiota humana normal nos tratos gastrointestinal e geniturinário. Entretanto, quando ele cresce excessivamente ou se desloca do seu nicho normal para a corrente sanguínea ou outros tecidos, ele causa uma infecção que leva a formação de placas esbranquiçadas ou amareladas e sintomas como dores e corrimentos.¹ Além disso, a doença tem características de recorrência em grande parte dos infectados e alta taxa de mortalidade, principalmente, em pacientes imunossuprimidos, os quais possuem facilidade para serem infectados ao mesmo tempo em que a doença se torna mais grave, por não conseguirem ser resistentes a ela.²

No caso da candidíase, os fatores de virulência são variados, dependendo do tipo de infecção, que pode ser mucosa ou sistêmica, o local e nível desta é a situação do hospedeiro, de forma geral. As causas podem ser variadas, como uma dieta com muito açúcar, uso de antibióticos, pilulas contraceptivas, exposição química e diabetes.¹

Segundo a literatura, o que pode estar relacionado com a patogenicidade da doença são as proteínas SAPs, “*Secreted Aspartic Proteases – Aspartato Protease Secretada*”. Uma família de 10 proteínas, as quais são produzidas pela *Cândida* e são responsáveis pelo processo de nutrição do fungo, degradando as proteínas da célula hospedeira; cada uma das SAPs estão envolvidas em diferentes etapas da infecção. A SAP utilizada neste trabalho foi a SAP3, que em conjunto com a SAP2 e a SAP1, está envolvida com as infecções localizadas e mucosas, além de ser uma das SAPs menos estudadas e mais importantes, sendo a proteína a qual degrada moléculas lipídicas.³ A SAP3 é uma proteína globular bilobular com estrutura em forma de rim, consiste principalmente de fitas betas, dividida em um domínio N-terminal e um domínio C-terminal. Cada domínio contribui com um ácido aspártico catalisador para o sítio

ativo. A fenda do sítio ativo é parcialmente coberta por uma volta- β antiparalela (S9,8) composto por resíduos 81–91, que é comumente conhecida como a aba do sítio ativo em proteinases de ácido aspártico e que desempenha um papel importante na ligação do inibidor ou substrato.⁴

De acordo com pesquisas, a SAPs possui como inibidor natural a Pepstatina A (K_i de 60 nM foi reportado)⁴, que reduz de forma significativa a colonização da *Candida albicans* e suas invasões em tecidos. Além disso, há estudos com outras plantas, como a Mimosa, que mostrou compostos com interações significantes com a SAP3⁵; e estudos acerca do efeito inibitório do ácido tormentico e de extrato da *Callistemon citrinus* em células da *Candida*, via efeito de inibição da biossíntese de ergosterol.⁶ Há também vários medicamentos antifúngicos usados para combater candidíase, como por exemplo, o Fluconazol, remédio mais comum para tratamento. Entretanto, certas pessoas criam resistência ao fluconazol impossibilitando sua ação e atrapalhando o tratamento da doença.² Por esses e muitos outros motivos, é visto necessário a criação e descobertas de novos fármacos, que sejam baratos e para uso popular. A *Callistemon citrinus*, conhecida como Escova-de-garrafa, é uma planta da família Myrtaceae presente em climas tropicais, temperados e mediterrânicos, nativa da Austrália e usada como arbusto ornamental, a qual teve seus componentes determinados e analisados, podendo ser observado diversas propriedades medicinais, sendo uma dessas, a propriedade antifúngica.⁷ Com características como o clima adequado, valor barato e fácil produção foi pensado acerca do potencial do óleo essencial desta como tratamento da Candidíase. Os compostos selecionados foram: Gama-Gurjunene (Sesquiterpeno), Alfa-terpineol (Terpineol), Cariofileno (Sesquiterpeno bicíclico), Alfa-eudesmol (Sesquiterpeno eudesmano), (-) -Hinesol (Sesquiterpeno), Rosifoliol (Sesquiterpeno eudesmano), (-) -Bornilacetato (Éster do acetato de borneol), Alfa-pineno (Pineno) e Eucaliptol (Monoterpeno).⁷ Eles foram detectados no óleo das folhas e flores da *Callistemon citrinus* e demonstraram uma capacidade notável de reduzir o radical DPPH em 50%, com valores de IC50 de 1,49 mg/mL para as folhas e 1,13 mg/mL para as flores. Isso é comparado

com os antioxidantes sintéticos, β -caroteno e ácido ascórbico, que possuem IC_{50} de 1,28 mg/mL e 3,57 mg/mL, respectivamente.⁷ Além de como já citado anteriormente, existem estudos demonstrando o efeito inibitório da *Callistemon* sob a SAP3, sendo que esta inibe a produção de ergosterol, de forma que houve uma diminuição dose-dependente na densidade de células da *Candida albicans* à medida que a concentração do extrato aumentou.⁶ Com base nesses dados, os nove compostos obtidos por meio dela, serão comparados com o fármaco comum e com o inibidor natural para verificar a possibilidade de serem ligantes da SAP3 da *Candida albicans*. O principal objetivo deste estudo é identificar possíveis inibidores entre os compostos selecionados da *Callistemon citrinus* e compreender quais aminoácidos podem estar envolvidos nas interações. Além disso, busca-se inferir sobre os mecanismos de ação desses ligantes. A análise visa fornecer informações valiosas para o desenvolvimento de tratamentos potenciais contra a candidíase, destacando os compostos mais promissores e desvendando como eles interagem com a enzima SAP3. Como objetivos secundários lista-se:

- Redocking da *Pepstatina* com a proteína 2H6T;
- Docking do fluconazol com a proteína 2H6T;
- Docking dos nove metabólitos secundários selecionados com a proteína 2H6T;
- Estudo das propriedades ADME dos nove metabólitos;
- Estudar a eficiência de ligação dos onze ligantes;
- Estudar a natureza das interações não covalentes dos complexos formados;
- Com base nos resultados apontar os melhores inibidores da proteína 2H6T.

Metodologia

No presente trabalho, foi obtido a proteína pelo RCSB *Protein Data Bank* (código: 2H6T), a qual estava cristalizada em um complexo com a *Pepstatina*, inibidor natural da SAP3 e um dos ligantes utilizado no trabalho.⁴ Já os outros ligantes, compostos da planta selecionada, foram obtidos através da plataforma *PubChem*. Os ligantes foram a *Pepstatina* (inibidor natural já citado), o *Fluconazol*

(Fármaco da *Candida*), e os compostos majoritários encontrados na *Callistemon citrinus*: Gama-Gurjunene, Alfa-terpineol, Cariofileno, Alfa-eudesmol, (-) -Hinesol, Rosifoliol, (-) -Bornilacetato, Alfa-pineno e Eucaliptol.⁷ Para a preparação tanto da proteína quanto dos ligantes foram utilizados os seguintes *softwares* para *Docking*: *Autodock Vina*⁸, *Avogadro*, *Openbabel*, *Discovery Studio*. Além disso, o site *Swiss ADMET*⁹ foi usado para análise dos componentes e o *ChemDraw* para o desenho das estruturas química dos compostos. A “caixa” utilizada para *docking* na proteína teve como centro de X, o valor de 0.453151, Y 17.469859 e Z 23.085790, o tamanho desta foi de 40 Å para todas as dimensões. Com os dados obtidos, foram criadas tabelas no Excel para um melhor entendimento do observado.

Resultados e Discussões

De início, foram selecionados nove componentes majoritários do óleo essencial de *Callistemon citrinus*, sua estrutura 3D foi obtida pelo *PubChem*, e usando o *Avogadro*, eles sofreram otimização, com a plataforma do *OpenBabel*, foram convertidos em *pdbqt* e posteriormente usados junto com a proteína 2H6T preparada, para *docking* com o *software Vina*. Com os dados dos *dockings* obtidos uma tabela no excel foi criada e foram colocados em ordem de energia de afinidade, tendo a *Pepstatina* separada como referencial. Como é mostrado na tabela 1, a ordem foi fármaco, Gama-Gurjunene, Alfa-terpineol, Cariofileno, Alfa-Eudesmol, (-) -Hinesol, Rosifoliol, (-) -Bornilacetato, Alfa-pineno e Eucaliptol. Os valores foram similares aos do fármaco, o que demonstra a possibilidade de serem ligantes inibitórios da SAP3. Também foi adicionado imagens da estrutura de cada ligante na tabela 2. A eficiência de ligação (EL), mostrada na tabela 1, é adquirida ao realizar a divisão da energia de afinidade pelos números de átomos não hidrogênio, dessa forma, a chance de ligação é analisada dependendo da área de superfície molecular e por exemplo a viabilidade da molécula ser inserida oralmente é obtida desde que a EL esteja dentro do referencial da propriedade.¹⁰

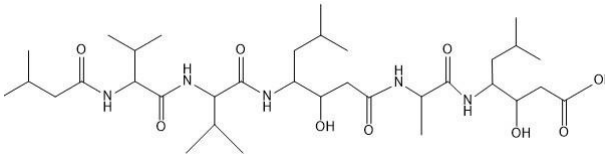
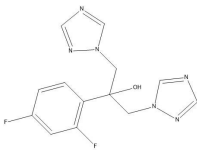

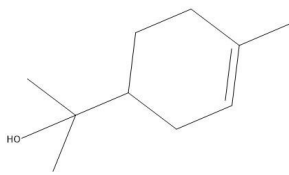
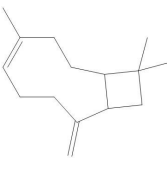
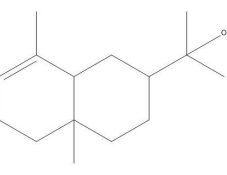
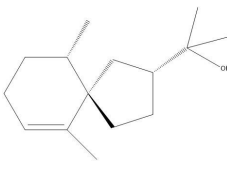
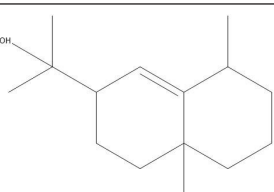
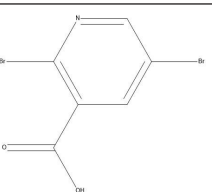
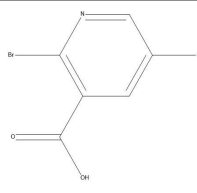

Tabela 1. Critério de Eficiência de Ligação (EL) dos ligantes selecionados, de acordo com a Energia de Afinidade (Kcal/mol) e o número de átomos não hidrogênio (NAH).

Nº	Ligante	Kcal/mol	Fórmula	N.A.H.	E.L
Inibidor	Pepstatina	-6,5	C ₃₄ H ₆₃ N ₅ O ₉	48	0,14
1	Fluconazol	-6,6	C ₁₃ H ₁₂ F ₂ N ₆ O	22	0,3
2	γ-Gurjunene	-6,2	C ₁₅ H ₂₄	15	0,41
3	α-terpineol	-6,2	C ₁₀ H ₁₆	10	0,62
4	Cariofileno	-6,1	C ₁₅ H ₂₄	15	0,41
5	α-eudesmol	-5,9	C ₁₅ H ₂₆ O	16	0,37
6	(-)-Hinesol	-5,9	C ₁₅ H ₂₆ O	16	0,37
7	Rosifoliol	-5,8	C ₁₅ H ₂₆ O	16	0,36
8	(-)-Bornilacetato	-5,2	C ₆ H ₃ Br ₂ NO ₂	11	0,47
9	α-pineno	-5	C ₁₀ H ₁₆	10	0,5
10	Eucaliptol	-5	C ₁₀ H ₁₈ O	11	0,45

Com os *dockings* realizados, os complexos foram formados pelo *Discovery Studio*, sendo observado as quantidades de ligações de hidrogênio, os aminoácidos interagidos e as ligações polares e não polares. Com essas informações, pode-se refletir sobre as forças de ligações de cada ligante e sua respectiva energia de afinidade. As imagens 1-11 demonstram como essas interações são vistas e como a presença ou não de ligações de hidrogênio afeta a força de ligação entre o ligante e a proteína. Isso é mostrado pela diferença entre a energia de afinidade dos ligantes e pelas interações de cada um.

Na tabela 3, todas as interações e ligações de cada composto estão descritas, além do aminoácido que está interagindo. Essas informações podem explicar o valor da energia de afinidade de cada composto e ajudar a entender como dependendo dos tipos de ligações presentes, a interação será mais forte e mais bem preservada.

Tabela 2. Estrutura dos 11 compostos analisados

	
1 - Pepstatina	
	
2 - Fluconazol	3 - Gamma-Gurjunene
	
4 - Alfa-terpineol	5 - Cariofileno
	
6 - Alfa-eudesmol	7 - (-)-Hinesol
	
8 - Rosifoliol	9 - (-)-Bornilacetato
	
10 - Alfa-pineno	11 - Eucaliptol

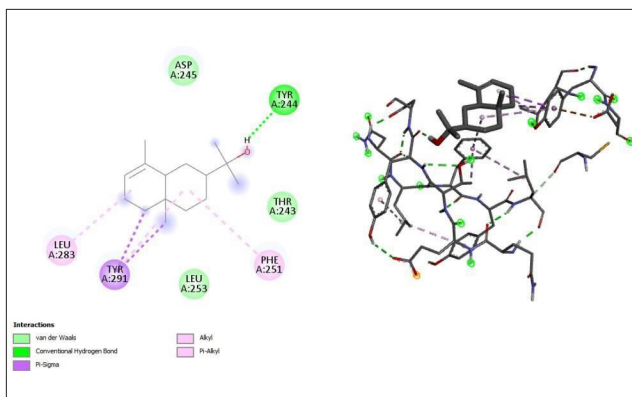


Imagem 7. Complexo SAP3 e Alfa-Eudesmol

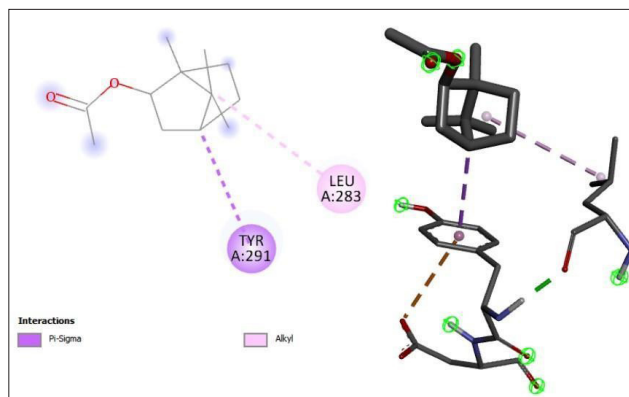


Imagem 10. Complexo SAP3 e (-)-Bornilacetato

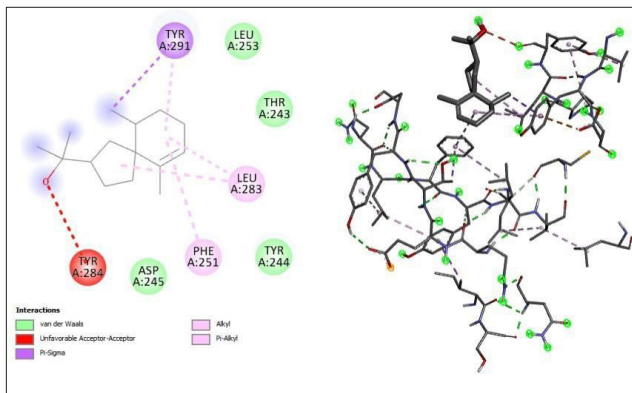


Imagem 8. Complexo SAP3 e (-)-Hinesol

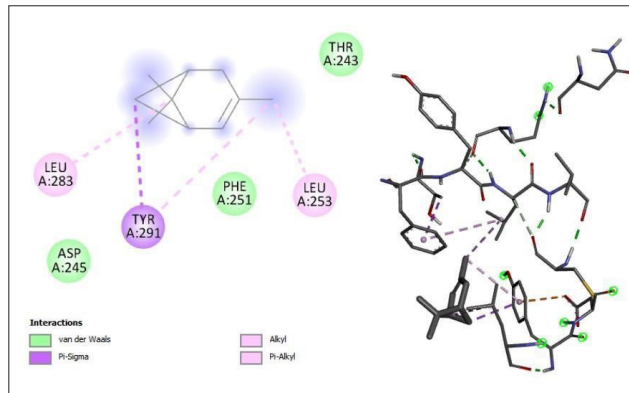


Imagem 11. Complexo SAP3 e Alfa-pineno

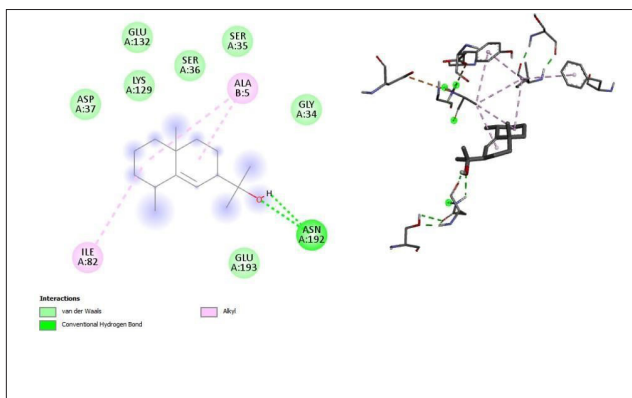


Imagem 9. Complexo SAP3 e Rosifoliol

Há 4 sítios de ligação descritos na literatura sobre o complexo SAP3-Pepstatina, sendo que no sítio 1, os resíduos de aminoácidos foram VAL30, TYR84, ASP86, THR88, VAL119 e ILE123, no sítio 2 foram GLY85, ASP86, THR221, TYR225, SER301, TYR303 e ILE305, no sítio 3 foram VAL12, SER13, ASP86, THR88, SER188, ASP120 e GLY220, e por último no sítio 4 foram os seguintes resíduos de aminoácidos VAL12, THR222, ILE223, TYR225, GLN295, LEU297 e GLY299. Além desses, há os resíduos catalíticos ASP32 e ASP218.^{4,5} Baseado nesse conhecimento, foi analisado cada interação de composto em comparação com os resíduos de aminoácidos citados, com a possibilidade do composto ter se encaixado no sítio ativo já conhecido da SAP3.

Tabela 3. Interações dos ligantes obtidas pelo docking realizado no Discovery Studio

Nº	Composto	Energia de Afinidade Kcal/mol	Interações de Van der Waals	Nº de ligações de hidrogênio		Total de ligações polares e não polares
Inibidor	Pepstatina	-6,5	ASN A:9, VAL A:12, ASN A:309, VAL B:2, ALA A:281, THR A:222, TYR A:284, GLN A:295, ASP A:245;	4	ARG A:312, ARG A:162, GLN A:11, GLN A:163,	PHE A:251, LEU A:297; ILE A:223; PRO A:282
1	Fluconazol	-6,6	LEU A:216, ASN A:192, HIS A:131, TYR A:128, SER A:36, GLY A:127, ASP A:37; ILE A:82;	1	LEU A:194,	ALA B:5, GLU A:193, THR A:33, LYS A:129, SER A:35, ALA B:5; GLU A:132, GLY A:34
2	γ -Gurjunene	-6,2	ALA B:5, ARG A:195, ASP A:218, VAL B:3, SER A:301, GLY A:85	0	0	ILE A:305, LEU A:216, TYR A:303,
3	α -terpineol	-6,2	VAL A:12, SER A:13, THR A:88, ASP A:86, ASP A:32, VAL B:3, GLY A:220,	0	0	TYR A:84, VAL A:119, VAL A:30, ILE A:123, VAL B:2, GLN A:121
4	Cariofileno	-6,1	LEU A:253, LEU A:283, PHE A:251,	0	0	TYR A:291
5	α -eudesmol	-5,9	ASP A:245, THR A:243, LEU A:253	1	TYR A:244	PHE A:251, LEU A:283, TYR A:291
6	(-)-Hinesol	-5,9	LEU A:253, THR A:243, TYR A:244, ASP A:245	0	0	TYR A:291, LEU A:283, PHE A:251, TYR A:284.
7	Rosifoliol	-5,8	GLU A:132, LYS A:129, SER A:36, SER A:35, GLY A:34, GLU A:193, ASP A:37	1	ASN A:192	ILE A:82, ALA B:5
8	(-)-Bornilacetato	-5,2	0	0	0	TYR A:291, LEU A:283,
9	α -pineno	-5	ASP A:37, TYR A:128, ASN A:192, THR A:130, SER A:36, LYS A:129, SER A:35, GLU A:132	0	0	ALA B:5, ILE A:82,
10	Eucaliptol	-5	0	0	0	LEU A:283, TYR A:291;

A pepstatina feita pelo *redocking* molecular que teve cinco resíduos de aminoácidos encontrados no sítio ativo já citado, VAL12, THR222, GLN295, LEU297 e ILE223, sendo que todos são do sítio 4, pode-se admitir então que o *redocking* foi feito corretamente e que a Pepstatina desse trabalho fez um complexo no sítio 4 da SAP3. Outro composto que teve semelhança nos resíduos encontrados nos sítios ativos, foi o Gamma-Gurjunene, o qual teve

cinco resíduos de aminoácidos iguais, ASP218 (Resíduo Catalítico), SER301, GLY85, ILE305 e TYR303, sendo que todos os resíduos são encontrados no sítio 2, podendo ser admitido um complexo do Gamma-gurjunene com o sítio 2 da SAP3. O Alfa-terpineol também foi analisado, sendo que este teve dez resíduos de aminoácidos iguais aos sítios da literatura citados, VAL12, SER12, THR88, ASP86, GLY220, ASP32 (resíduo catalítico), TYR84,

VAL119, VAL30 e ILE123. Os três primeiros resíduos foram encontrados no sítio 3 e os três últimos resíduos no sítio 1, logo, o Alfa-terpineol está realizando interações em dois sítios de ligação, o que explica sua alta afinidade ao SAP3. Os restos dos compostos tiveram aminoácidos em locais próximos aos sítios de ligação, apesar destes não se encaixarem exatamente em um sítio específico, ainda assim obtiveram resultados promissores para uma análise mais aprofundada. Com os resultados dos *dockings* e dos complexos analisados, foi feita a análise dos ligantes pelo Swiss ADME e a tabela 4 foi adquirida após uma filtragem dos dados. É importante lembrar que o medicamento ideal

irá depender do tipo de candidíase a qual este combaterá, como a SAP3 é encontrada em infecções locais e mucosas, e é responsável pela degradação lipídica, o tipo de medicamento utilizado deve ter uma alta penetrabilidade de pele, alta absorção gastrointestinal e uma boa afinidade lipídica.⁹ Com isso como objetivo, os compostos que tiveram destaque foram: Gama-gurjunene, Alfa-terpineol e Cariofileno, principalmente. Todos esses passaram nas cinco regras de *Lipinski* para “*drug-likeness*”, ou seja, possuem alta chance de serem ingeridos oralmente por pacientes, além de que possuem alta biodisponibilidade e acessibilidade de produção.¹¹

Tabela 4. Propriedades ADMET dos ligantes da *Callistemon Citrinus*

Moléculas	Con-sensus Log P	Classe ESOL	Classe Ali	Classe Silicos-IT	Absorção GI	Permeabilidade da BHE	log Kp (cm/s)	Violações da regra de Lipinski	Biodisponibilidade	Acessibilidade Sotética
Pepstatina	2.46	Moderadamente Solúvel	Pouco Solúvel	Moderadamente solúvel	Baixa	Não	-8.36	3	0.11	6.65
Fluconazol	0.88	Solúvel	Muito Solúvel	Solúvel	Alta	Não	-7.92	0	0.55	2.45
(-)-Hinesol	3.56	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Alta	Sim	-5.06	0	0.55	4.56
Eucaliptol	2.67	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Alta	Sim	-5.30	0	0.55	3.65
Alfa-terpineol	3.11	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Baixa	Sim	-5.11	1	0.55	4.44
Alfa-eudesmol	3.52	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Alta	Sim	-5.17	0	0.55	4.08
Cariofileno	4.24	Solúvel	Moderadamente Solúvel	Solúvel	Baixa	Não	-4.44	1	0.55	4.51
Rosifoliol	3.58	Solúvel	Moderadamente Solúvel	Solúvel	Alta	Sim	-4.90	0	0.55	4.14
(-)-Bornilacetato	1.67	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Alta	Sim	-6.53	0	0.85	1.79
γ -Gurjunene	4.33	Moderadamente solúvel	Moderadamente Solúvel	Solúvel	Baixa	Não	-3.80	1	0.55	4.53

Considerações Finais

Pode-se concluir que os componentes do óleo essencial da *Callistemon citrinus* são ligantes da *Candida albicans* e possuem potencial para futuras investigações *in vitro*, com o propósito de servirem como tratamento alternativo para pessoas resistentes ao Fluconazol ou pessoas imunossuprimidas, afinal, os ligantes possuem propriedades satisfatórias como antifúngico, além de terem alta penetrabilidade e absorção. Teve ainda como destaque os compostos: Gama-gurjunene, Alfa-terpineol e Cariofileno, os quais obtiveram resultados significantes no *Consensus log*, propriedade que mede a afinidade lipídica e que pode ser utilizada no caso da SAP3, além de terem energias de afinidades altas e terem viabilidade biológica e sintética boas o suficiente para uma futura produção farmacológica, caso tenham resultados positivos em uma investigação *in vitro*. Esses compostos ainda se encaixaram e tiveram semelhanças nos sítios de ligações conhecidos pela SAP3 com a Pepstatina como referencial, sendo que nesse aspecto o Alfa-terpineol teve o maior destaque, com interações em diversos resíduos de aminoácidos importantes, além de ter uma maior chance de ser um inibidor da proteína. Logo, espera-se que mais estudos sejam realizados e que haja possibilidades diversas de tratamento para todos os tipos de pessoas.

Referência

1. SANTOS, A. L. S.; BRAGA-SILVA, L. A. aspartic protease inhibitors: effective drugs against the human fungal pathogen *Candida albicans*. mini-reviews in medicinal chemistry, **2013**.
2. BOHNER, F.; PAPP, C.; Gácsér, A. the effect of antifungal resistance development on the virulence of *Candida* species. *FEMS Yeast Res*, **2022**.
3. NAGLIK, J. R.; CHALLACOMBE, S. J.; HUBE, B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *MMBR*, **2003**.
4. BORELLI, C.; RUGE, E.; SCHALLER, M.; MONOD, M.; KORTING, H. C.; HUBER, R.; MASKOS, K. The crystal structure of the secreted aspartic proteinase 3 from *Candida albicans* and its complex with pepstatin A. *PubMed*, **2007**.
5. GHOLAM, G. M.; FIRDAUSY, I. A.; ARTIKA, I. M.; ABDILLAH, R. M.; FIRMANSYAH, R. P. Molecular docking:

Bioactive compounds of *Mimosa pudica* as an inhibitor of *Candida albicans* SAP3. *ResearchGate*, **2022**.

6. BVUMBI, C.; CHI, G. F.; STEVENS, M. Y.; MOMBESHORA, M.; Mukanganyama, S. The Effects of Tormentic Acid and Extracts from *Callistemon citrinus* on *Candida albicans* and *Candida tropicalis* Growth and Inhibition of Ergosterol Biosynthesis in *Candida albicans*. *TheScientificWorldJournal*, **2021**.
7. LARAYETAN, R. A.; OKOH, O.O.; SADIMENKO, A.; OKOH, A.I. Terpene constituents of the aerial parts, phenolic content, antibacterial potential, free radical scavenging and antioxidant activity of *Callistemon citrinus* (Curtis) Skeels (Myrtaceae) from eastern cape province of south africa. *BMC Complementary Altern. Med.*, **2017**.
8. 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.*, **2010**.
9. DAINA, A.; MICHIELIN, O.; Zoete, V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.*, **2017**.
10. ABAD-ZAPATERO, C. Ligand efficiency indices for effective drug discovery - *PubMed*. *Expert Opin. Drug Discovery*, **2007**.
11. LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings - *PubMed*. *Adv. Drug Delivery Rev.*, **2001**.

Raquel A. Guimarães, Lorrany K. C. Queiroz, Gustavo S. Prado, Gunar V. S. Mota & Fábio L. P. Costa*

Laboratório de Estudos e Simulações Computacionais (LESC), Universidade Federal de Jataí, BR 364 km 195 - Setor Parque Industrial, Jataí - GO, 75801-615.

*E-mail: flpcosta@ufj.edu.br