

Prospecção *in Silico* de Metabólitos Secundários do *Syzygium Aromaticum* como Inibidores da Enzima SAP3 de *Candida Albicans*

In silico prospecting of secondary metabolites from *Syzygium Aromaticum* as inhibitors of the SAP3 enzyme of *Candida Albicans*.

Verônica M. Ferreira, Lorrany K. C. Queiroz, Gustavo S. Prado, Gunar V. S. Mota & Fábio L. P. Costa

A *Candida albicans* é um fungo que ocasiona a Candidíase. Essas infecções variam em gravidade e localização, afetando hospedeiros saudáveis e imunocomprometidos. Para abordar este problema realizou-se ancoragem molecular utilizando programas computacionais como *AutoDock Vina*, *OpenBabel*, *Avogadro* e *Discovery Studio*, com a proteína SAP3 do fungo (banco de dados RCSB PDB: 2H6T), usando então ligantes da planta medicina, cravo da Índia (*Syzygium aromaticum*), conhecida pelo seu potencial fungicida os quais foram encontrados no *PubChem*. Com isso, os melhores resultados foram obtidos para os ligantes Carvacrol, Eugenina, e Ácido gálico. Diante disso, estes podem ser potenciais inibidores da SAP3 de *Candida albicans*.

Palavras-chave: *cândida albicans*; *SAP3*; *cravo-da-Índia*.

Candida albicans is a fungus that causes candidiasis. These infections vary in severity and location, affecting both healthy and immunocompromised hosts. 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), then using ligands from the clove medicine plant (*Syzygium aromaticum*), known for its fungicidal potential, which were found on *PubChem*. The best results were obtained for the ligands Carvacrol, Eugenin and Gallic Acid. These could therefore be potential inhibitors of *Candida albicans* SAP3.

Keywords: *candida albicans*; *SAP3*; *clove*.

Introdução

A *Candida albicans* é um tipo de fungo que, em geral, se encontra presente nos tratos gastrointestinais e na mucosa vaginal, sem causar problemas significativos. Contudo, em determinadas circunstâncias, esse fungo pode crescer excessivamente, resultando em uma infecção conhecida como candidíase.¹ As infecções por *Candida albicans* do hospedeiro humano variam amplamente no local e da gravidade, dessa maneira, o patógeno oportunista da *C. albicans* causa várias enfermidades em hospedeiros imunocomprometidos e normalmente saudáveis.¹ As infecções orais e esofágicas superficiais tendem a ocorrer com alta frequência em pacientes soropositivos e podem reduzir severamente a qualidade de vida dos pacientes com HIV.² Dessa forma, ao se associar a fatores iatrogênicos, como terapias imunossupressoras, cirurgia ou introdução de cateteres intravenosos, podem predispor os pacientes à candidíase sistêmica, que pode ser fatal.¹ As aspartil proteinases (SAP) secretada se codifica a uma família de enzimas de *C. albicans*, que se consiste em dez SAPs. Dessa maneira, a SAP3 merece destaque, uma vez que ela está envolvida com infecções na mucosa.³

Contudo, a expressão de SAP3 (código PDB: 2H6T) pode ser regulada por troca fenotípica, mas sua regulação difere de outros SAPs, como, por exemplo, as SAP1 e SAP2, pois a SAP3 é detectada em cepas de *C. albicans* quando SAP2 é expresso.⁴ A SAP3 também precisa de condições ótimas de pH para sua expressão.⁵ O cravo-da-índia que representa uma das principais fontes vegetais de compostos fenólicos como flavonoides, ácidos hidroxibenzóicos, ácidos hidroxicinâmicos e hidroxifenilpropenos tem sido estudado por suas várias propriedades farmacológicas.⁶⁻⁷ Sendo eugenol o principal composto bioativo do cravo-da-índia⁷, encontrado em concentrações que variam de 9,4 a 14,7 mg por 100h de material vegetal fresco.⁶ O método computacional de *docking* molecular consiste em um modelo teórico que auxilia na predição de interações proteína-ligante. O *docking* permite prever a melhor orientação de ligação de um composto no sítio ativo da proteína alvo. Além disso, *softwares* gráficos como o *Discovery Studio* são ferramentas complementares valiosas

para visualizar e analisar os resultados do *docking*. O *Discovery Studio* viabiliza a representação tridimensional da proteína e do ligante, possibilitando uma melhor compreensão das interações moleculares prevista nas simulações de *docking*. Por meio de cálculos, o programa gera imagens elucidativas dos modos de interação, proporcionando uma análise aprofundada das conformações das interações previstas. Dessa forma, a combinação de métodos computacionais de acoplamento molecular com interfaces gráficas que permitem a visualização molecular, potencializa o entendimento dos mecanismos de ação e das interações proteína-ligante. Isso contribui para aprimorar a utilização dessas ferramentas *in silico* na prospecção de novos compostos bioativos. Embora o *docking* molecular focaliza na capacidade de um composto se ligar a um alvo biológico, a ligação ao alvo não garante que a molécula será um fármaco viável. É crucial também conhecer como o composto é absorvido, distribuído, metabolizado e excretado pelo organismo - suas propriedades ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção). Mesmo com alta afinidade *in vitro*, problemas ADME podem inviabilizar seu uso *in vivo*. A biodisponibilidade do composto para alcançar e exercer seu efeito depende de absorção, permeabilidade em membranas, ligação a proteínas e metabolização. A excreção influencia suas concentrações e tempo de ação. Analisar auxilia na priorização dos compostos mais promissores do *docking*, permite estratégias para otimização se necessário, e fornece uma perspectiva ampla do potencial como fármaco. Softwares de predição de propriedades ADME são ferramentas complementares valiosas. Portanto, combinar *docking* molecular com estudos ADME é essencial para reduzir riscos de insucesso e obter uma avaliação abrangente da viabilidade de compostos como candidatos a fármacos antes de se partir para testes experimentais.⁸ O objetivo principal do presente trabalho é analisar as interações entre compostos químicos e farmacêuticos presentes no cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum*), SAP3 e *Cândida albicans*. Com o objetivo específico pretende-se identificar dentre os principais componentes os que apresentem o melhor desempenho com os pontos de contato com aminoácidos, energia de afinidade e coeficiente de ligação presentes

comparando estes resultados com os de um fármaco comercial amplamente utilizado contra a *Cândida albicans* (fluconazol) e com a pespstatina A, o inibidor cocristalizado na SAP3⁵. Por fim, analisar a relação entre eles e estudar as propriedades ADME dos produtos naturais.

Materiais e Métodos

Os ligantes analisados (tabela 1) foram obtidos através da plataforma *Pubchem*, sendo uma plataforma de livre acesso da *National Center for Biotechnology Information* que fornece acesso a informações biomédicas e genômicas gratuitamente.⁸ Já a proteína foi adquirida por meio da plataforma da *RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB)* que também é gratuita.⁹

Tabela 1. Eficiência de Ligação (EL) e energia de afinidade (kcal/mol) com a SAP3 e o número de átomos não hidrogênio (NAH) para os ligantes estudados.

Nº	Ligante	Kcal/mol	Fórmula	N.A.H.	E.L
1	Fluconazol	-6,6	C13H12F2N6O	22	0,30
2	Eugenol	-4,9	C10H12O2	12	0,41
3	β-cariofileno	-6,4	C15H24	15	0,43
4	Vanilina	-5,3	C8H8O3	11	0,48
5	Ácido cratêgólico (ácido maslínico)	-7,5	C30H48O	31	0,24
6	Kaempferol	-7,1	C15H10O	16	0,44
7	Ramnetina	-7,4	C16H12O7	23	0,32
8	Eugenitina	-6,1	C12H12O4	16	0,38
9	Eugenina	-6,3	C11H10O	12	0,53
10	Ácido elágico	-7,8	C14H6O8	22	0,35
11	Ácido gálico	-5,9	C7H6O5	12	0,49
12	Biflorina	-7,0	C16H18O9	25	0,28
13	Campesterol	-6,8	C28H48O	29	0,23
14	Estigmasterol	-7,3	C29H48O	30	0,24
15	Ácido oleanólico	-7,7	C30H48O3	33	0,23
16	Carvacrol	-6,6	C10H14O	11	0,60
17	Pepstatina A	-6,6	C34H63N5O9	48	0,14

Neste estudo, foram empregados recursos computacionais avançados que facilitaram a condução da pesquisa. Um dos principais softwares utilizados foi o *AutoDock Vina* 1.1.2,¹⁰ uma ferramenta de código aberto especializada em procedimentos de *docking* molecular. Esse *software* permitiu a simular interações entre as moléculas alvo e as moléculas de ligantes, fundamentais para a análise em questão. O aplicativo *BIOVIA Discovery Studio Visualizer* v21.1.0.20298 foi empregado para visualização.¹¹ Após a análise nos programas foi verificada a Eficiência de Ligação (EL) para cada ligante por meio da fórmula da Equação 1.

$$EL = \frac{\Delta G}{n} \quad (1)$$

Em que: EL é Eficiência de Ligação; ΔG é diferença de energia de ligação entre o composto e o receptor e, n é o número de átomos não hidrogênio (NAH).

Com isso, para um composto ser minimamente promissor, ele deve possuir Eficiência de Ligação (EL) entre 0,26 e 0,29 kcal/mol/átomo, enquanto para ser considerado promissor essa eficiência deve ser $\geq 0,30$ kcal/mol/átomo, sendo que quanto mais próximo 1 ou maior, a EL indica uma ligação de ligante quase ideal.¹²

Resultados e Discussão

A partir da análise da proteína 2H6S (SAP3) de *Candida albicans* e os ligantes presentes no cravo-da-índia, que contém vários componentes químicos, observou-se que há interações entre a SAP3 e os compostos derivados do cravo-da-índia (ver Tabela 1). Entre os ligantes indicados como promissores, estão o carvacrol (0,60), eugenina (0,53) e ácido gálico (0,49), uma vez que estes apresentaram maior EL, já entre os indicados como menos promissores estão campesterol (0,23) e o ácido oleanólico (0,23) conforme mostrado na Tabela 1. Embora o critério de EL seja relevante não deve ser o único para excluir um ligante, e.g., a Pepstatina A que é um inibidor natural da SAP3 apresentou o valor de 0,14.

Na tabela 2 são listadas as energias de afinidade e as interações entre os ligantes e a proteína, onde os compostos que apresentam maior tendência de serem negativos apresentam uma maior rede de interação e afinidade entre

os componentes estudados. Assim sendo, observa-se que as interações de *Van de Waals* diferem das interações de ligação de hidrogênio, isso distingue quais ligantes são promissores diante as análises realizadas na pesquisa.

Tabela 2. Energia de afinidade e interação entre os ligantes e proteína, SP3 de *C. albicans*

N.º	Nome do Composto	Energia de afinidade (Kcal/mol)	Interações de Van de Waals	N.º de Ligações de Hidrogênio	Interação de ligação de hidrogênio
1	Fluconazol	-6,6	TYR128, GLY127, ASP37	3	SER36, LYS129, LEU194
2	Eugenol	-4,9	TYR128, ASP37	2	THR139, LYS129
3	β -cariofileno	-6,4	THR243, TYR244, ASP245, LEU253	0	0
4	Vanilina	-5,3	THR222, GLN11, ASN9, TYR14	3	GLN163, ARG162, ARG312
5	Ácido cratególico (ácido maslínico)	-7,5	TYR244, ASP245, LEU283, LEU253, PHE251	1	THR243
6	Kaempferol	-7,1	GLY135, ASP37, SER78, LEU76, TYR137	1	LYS129
7	Ramnetina	-7,4	GLY135, LEU76, TYR137, ASP37, SER78	2	LYS129, ASN136
8	Eugenitina	-6,1	GLN11, TYR14	2	ASN9, ARG312
9	Eugenina	-6,3	ARG312, THR222, TYR14	3	GLN11, ASN9, ARG162
10	Ácido elágico	-7,8	GLU193	5	GLU83, LYS129, SER36, TYS128, ASN192
11	Ácido gálico	-5,9	ASN309, LEU297, GLN11	4	ARG312, ARG162, TYR14, ASN9
12	Biflorina	-7	TYR128, LYS129	4	GLU83, SER81, SER36, ASP37
13	Campesterol	-6,8	VAL330, SER313, GLU278, ARG162	1	GLN163
14	Estigmasterol	-7,3	LEU297, LEU296, TYR225, TYR252, GLY299	0	0
15	Ácido oleanólico	-7,7	ASN323, ASN136, ASP321, VAL142, LYS129, TYR128	3	LEU320, TYR137, ASP138
16	Carvacrol	-6,6	ASP32, GLY220, SER13, VAL12	2	ASP86, THR88
17	Pepstatina A	-6,6	ASP37, LYS129, TYR128, SER35, GLU193, LEU196, GLY127	2	GLU132, SER36

Os critérios estabelecidos para selecionar os ligantes mais promissores, foram, os pontos de contato com aminoácidos, a energia de interação (kcal/mol) e a EL, onde o critério mais importante foi o número de pontos de contato.

A análise da interação dos ligantes com o sítio ativo da enzima SAP3 de *C. albicans* revela que esta enzima possui diversas cavidades de ligação ao substrato, denominados S1, S2, S3 e S4⁵. O sítio S1 consiste nos resíduos de aminoácidos Val30, Tyr84, Asp86, Thr88, Val119 e Ile123⁵. Já o sítio S2 compreende os resíduos Gly85, Asp86, Thr221, Tyr225, Ser301, Tyr303 e Ile305⁵. O sítio S3 contém os resíduos Val12, Ser13, Asp86, Thr88, Ser188, Asp120 e Gly220, enquanto o sítio S4 consiste nos resíduos Val12, Thr222, Ile223, Tyr225, Gln295, Leu297 e Gly299.⁵ Os resíduos catalíticos Asp32 e Asp218 estão localizados entre estes sítios.⁵ A análise dos resultados da tabela 2 permite tecer algumas considerações interessantes sobre as interações moleculares dos diversos ligantes estudados com o sítio catalítico da enzima SAP3. Pode-se observar que o fármaco fluconazol, amplamente utilizado no tratamento de infecções fúngicas, apresentou uma afinidade moderada, com uma energia de ligação de -6,6 kcal/mol. Esta ligação envolve a formação de 3 ligações de hidrogênio com resíduos de aminoácidos importantes do sítio ativo, como Ser36, Lys129 e Leu194. Já a pepstatina A, um inibidor natural de SAP3, mostrou uma energia de ligação similar ao fluconazol. No entanto, este inibidor natural forma apenas 2 interações de hidrogênio, com Glu132 e Ser36, sugerindo que mecanismos adicionais podem contribuir para sua afinidade. Dentre os compostos naturais avaliados, o ácido elágico se destaca por apresentar a maior energia de interação (-7,8 kcal/mol), hidrogênio com Glu83, Lys129, Ser36, Tyr128 e Asn192, localizados nos sítios S1 e S2. Já o estigmasterol demonstra boa afinidade apesar de não formar ligações de hidrogênio, provavelmente devido a interações hidrofóbicas com resíduos dos sítios S3 e S4, como Leu297, Tyr225 e Gly299. Outros compostos fenólicos, como o kaempferol, a ramnetina, o ácido gálico e a biflorina, também demonstraram alta afinidade, com valores de energia de ligação entre -7,0 e -7,4 kcal/mol.

Estes resultados sugerem que as interações polares, como ligações de hidrogênio, são importantes determinantes da ligação desses compostos ao sítio catalítico. Por outro lado, campesterol e estigmasterol e o triterpeno ácido oleanólico apresentaram adequada afinidade apesar do pequeno número de ligações de hidrogênio formadas, indicando que as interações hidrofóbicas com os resíduos apolares do sítio ativo também desempenham um papel relevante na ligação desses compostos. No entanto, a presença de grupos hidroxila (OH) nas moléculas dos compostos fenólicos parece favorecer a formação de ligações de hidrogênio com aminoácidos polares do sítio ativo. Além disso, a localização espacial desses grupos OH também influencia quantas ligações de hidrogênio podem ser estabelecidas simultaneamente com a enzima. De fato, as ligações de hidrogênio representam um aspecto fundamental da ligação dos compostos fenólicos à SAP3 e devem ser levadas em conta no design de novos inibidores desta enzima.⁵ A otimização da quantidade e disposição dos grupos doadores e aceitadores de hidrogênio pode resultar em candidatos a fármaco com maior afinidade e seletividade pela enzima alvo.

Com base na análise das interações dos diversos compostos naturais estudados com o sítio ativo da enzima SAP3 de *C. albicans*, os ligantes mais promissores como potenciais inibidores desta enzima parecem ser: Ácido elágico: apresentou a maior energia de ligação (-7,8 kcal/mol) e o maior número de interações de hidrogênio (5 no total), interagindo fortemente com resíduos nos sítios S1 e S2; Biflorina: também apresentou uma alta afinidade de ligação (-7,0 kcal/mol) e 4 ligação de hidrogênio com resíduos catalíticos como Glu83 e Asp37; Ramnetina: mostrou uma energia de ligação de -7,4 kcal/mol e 2 interações de hidrogênio importantes com Lys129 e Asn136; Ácido gálico: apesar de uma energia de ligação menor (-5,9 kcal/mol), forma 4 ligações de hidrogênio com resíduos nos sítios ativos. Portanto, estes compostos fenólicos parecem ter maior potencial como inibidores da SAP3 baseado em suas químicas ou servir de base para o desenvolvimento de novos compostos ainda mais potentes e seletivos contra este importante alvo terapêutico. A figura X as interações dos complexos entre os ligantes e a SAP3.

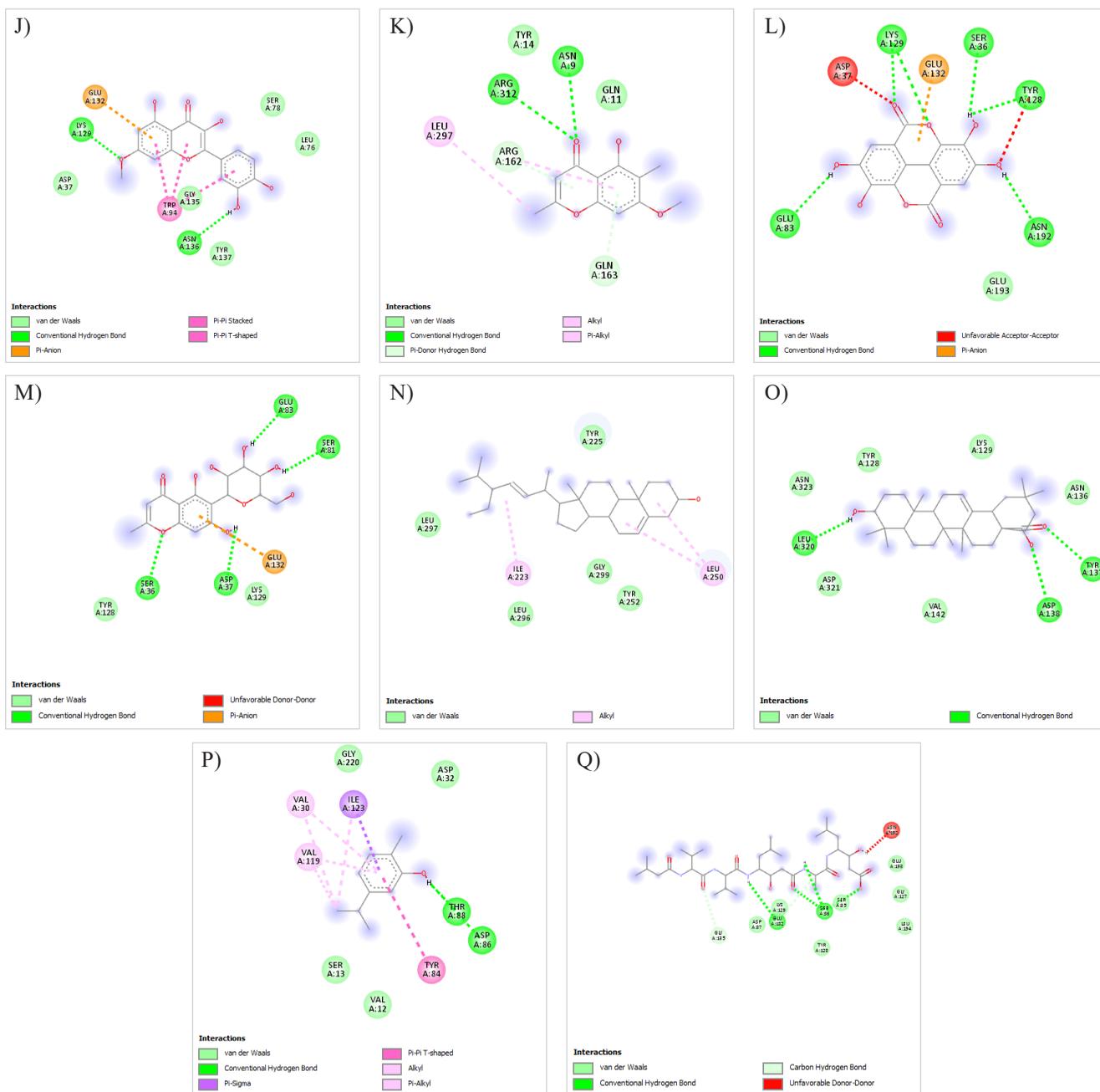


Figura 1. Representação dos complexos formados entre a proteína SAP3 de *C. albicans* e os compostos testados. A) fluconazol; B) Eugenina; C) Ácido gálico; D) Campesterol; E) Eugenol; F) β -cariofileno; G) Vanilina; H) Ácido cratególico (ácido maslínico); I) Kaempferol; J) Ramnetina; K) Eugenitina; L) Ácido elágico; M) Biflorina; N) Estigmasterol; O) Ácido oleanólico; P) Carvacrol; Q) Pepstatina A. – Parte 2

Os resultados da análise de propriedades ADME dos compostos do cravo-da-índia (tabela 3) apresentam

informações importantes sobre o perfil farmacocinético desses ligantes.

Tabela 3. Propriedades ADME dos ligantes da proteína SP3 de *C. albicans*.

Molécula	Consensu Log P	Classe ESOL	Classe Ali	Classe Silicos-IT	Absorção GI	Permeabilidade da BHE	log Kp (cm/s)	Violações da regra de Lipinski	Bio-disponibilidade	Acessibilidade sintética
Biflorina	-0,62	Muito solúvel	Solúvel	Solúvel	Baixo	Não	-8,96	1	0,55	4,61
Campesterol	6,90	Pouco solúvel	Pouco solúvel	Moderadamente solúvel	Baixo	Não	-2,50	1	0,55	6,17
Carvacrol	2,82	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Alto	Sim	-4,74	0	0,55	1,00
Ácido cratégico (ácido maslínico)	5,24	Pouco solúvel	Pouco solúvel	Moderadamente solúvel	Alto	Não	-4,56	1	0,56	6,22
Ácido elágico	1,00	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Alto	Não	-7,36	0	0,55	3,17
Eugenina	1,89	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Alto	Sim	-5,73	0	0,55	2,62
Eugenitina	2,12	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Alto	Sim	-5,90	0	0,55	2,72
Eugenol	2,25	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Alto	Sim	-5,69	0	0,55	1,58
Fluconazol	0,88	Solúvel	Muito solúvel	Solúvel	Alto	Não	-7,92	0	0,55	2,45
Ácido gálico	0,21	Muito solúvel	Solúvel	Solúvel	Alto	Não	-6,84	0	0,56	1,22
Kaempferol	1,58	Solúvel	Solúvel	Solúvel	Alto	Não	-6,70	0	0,55	3,14
Ácido oleanólico	6,06	Pouco solúvel	Pouco solúvel	Pouco solúvel	Baixo	Não	-3,77	1	0,85	6,08
Pepstatina A*	2,46	Moderadamente solúvel	Pouco solúvel	Moderadamente solúvel	Baixo	Não	-8,36	3	0,11	6,65
Ramnetina	1,63	Solúvel	Moderadamente solúvel	Solúvel	Alto	Não	-6,90	0	0,55	3,30
Estigmasterol	6,97	Pouco solúvel	Pouco solúvel	Moderadamente solúvel	Baixo	Não	-2,74	1	0,55	6,21
Vanilina	1,20	Muito solúvel	Muito solúvel	Solúvel	Alto	Sim	-6,37	0	0,55	1,15
β-Cariofileno	4,24	Solúvel	Moderadamente solúvel	Solúvel	Baixo	Não	-4,44	1	0,55	4,51

Alguns compostos como carvacrol, eugenol e vanilina apresentam boa absorção gastrointestinal prevista, capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, ausência de violações às regras de Lipinski e alta biodisponibilidade oral. Isso indica um perfil promissor como futuros fármacos. Já substâncias como kaempferol, ácido oleanólico e estigmasterol são pouco solúveis, com baixa absorção GI e incapacidade de permear a barreira hematoencefálica, o que pode limitar sua biodisponibilidade. O ácido cratególico e o β -cariofileno, apesar da solubilidade moderada, também apresentam baixa absorção prevista. Embora, em termos de EL, os compostos que apresentaram melhor resultados tenham sido carvacrol (0,60), eugenina (0,53) e ácido gálico (0,49), a pepstatina A apresentou outros dados como os pontos de interação superior, aos compostos testados. Uma possível explicação para o comportamento da Pepstatina A é devido ao tamanho estrutural, permitindo a molécula interagir com diferentes aminoácidos da proteína SP3.

Conclusão

Os resultados obtidos ao longo deste estudo permitiram identificar quais compostos do cravo-da-índia apresentam maior potencial para interagir e inibir a proteína SAP3 de *Candida albicans*. Dentre os diversos compostos bioativos presentes no cravo-da-índia analisados neste estudo, o ácido elágico despontou como um potencial inibidor da enzima SAP3 de *C. albicans*. As simulações computacionais de *docking* molecular indicaram uma elevada afinidade deste composto natural pelo sítio catalítico da enzima alvo. O ácido elágico estabeleceu a maior energia de interação dentre todos os ligantes avaliados, com valor de -7,8 kcal/mol. Além disso, foram identificadas cinco interações por ligações de hidrogênio envolvendo resíduos de aminoácidos cruciais para a atividade enzimática nos sítios S1 e S2.⁵ A análise das

propriedades ADME também revelou aspectos favoráveis do ácido elágico como possível fármaco. O composto demonstrou ser altamente solúvel, com alta taxa de absorção gastrointestinal prevista. Também é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e não viola as regras de Lipinski, indicando adequado perfil farmacocinético. Sua estrutura relativamente simples viabiliza a síntese de análogos para otimização da atividade inibitória.

Portanto, o conjunto de resultados *in silico* obtidos neste estudo apontam o ácido elágico como um promissor inibidor natural da SAP3 de *C. albicans*. Seus efeitos inibitórios precisam ser validados experimentalmente, mas este composto do cravo-da-índia parece um excelente ponto de partida para o desenvolvimento de novas terapias antifúngicas para infecções por esta levedura, incluindo casos resistentes ao fluconazol.

Referência

1. HOYER, L. L.; TRENDS Microbiol. **2001**, 9, 176.
2. POWDERLY, W. G.; MAYER, K. H.; PERFECT, J. R.; AIDS Res Hum Retroviruses. **1999**, 15, 1405.
3. NAGLIK, J.R.; CHALLACOMBE, S. J.; HUBE, B.; Microbiol. Mol. Biol. Rev. **2003**, 67, 400.
4. NAGLIK, J. R.; CHALLACOMBE, S. J.; HUBE, B.; Microbiol Mol Biol Rev. **2003**, 67, 400.
5. BORELLI, C.; RUGE, E.; SCHALLER, M.; MONOD, M.; KORTING, H. C.; HUBER, R.; MASKOS, K.; Proteins. **2007**, 68, 738.
6. CORTÉS-ROJAS D. F.; de Souza C. R.; OLIVEIRA, W. P.; ASIAN PAC. J. Trop. Biomed. **2014**, 4, 90.
7. BATIHA, G. E.; ALKAZMI, L. M.; WASEF, L. G.; BESHBIHY, A. M.; NADWA, E. H.; RASHWAN, E. K.; Biomolecules, **2020**, 10, 202.
8. YAMASHITA, F.; HASHIDA, M.; Adv. Drug Deliv. Rev. **2004**, 56, 369.
9. Data, Protein. RCSB PDB: Homepage. Rcsb.org. Disponível em: <https://www.rcsb.org/>. Acesso em: 8 jul. **2023**.
10. EBERHARDT, J., Santos-Martins, D., Tillack, A.F., Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. Journal of Chemical Information and Modeling.

11. BIOVIA; Dassault Systèmes. Discovery Studio Visualizer, v21.1.0.20298; Dassault Systèmes: San Diego, CA, USA, 2021.
12. ABAD-ZAPATERO, C.; Expert Opin. Drug Discovery. 2007, 2, 469.

**Verônica M. Ferreira¹, Lorrany
K. C. Queiroz¹, Gustavo S.
Prado³, Gunar V. S. Mota² &
Fábio L. P. Costa^{1*}**

¹Universidade Federal de Jataí (UFJ)

²Universidade Federal do Pará (UFPA)

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