



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO – UFMA
CENTRO DE CIÊNCIAS DE SÃO BERNARDO – CCSB
CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS NATURAIS/QUÍMICA

EDILANNE KATRINE AMPARO VIANA

AVALIAÇÃO DA AFINIDADE MOLECULAR DE CONSTITUINTES
QUÍMICOS DE *Genipa americana L.* (RUBIACEAE) NA INIBIÇÃO DE ALVOS DO
SARS-CoV-2.

São Bernardo – MA

2023

EDILANNE KATRINE AMPARO VIANA

**AVALIAÇÃO DA AFINIDADE MOLECULAR DE CONSTITUINTES
QUÍMICOS DE *Genipa americana* L. (RUBIACEAE) NA INIBIÇÃO DE ALVOS DO
SARS-CoV-2.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Licenciatura em Ciências Naturais/Química, da Universidade Federal do Maranhão, Centro de Ciências de São Bernardo, como um dos requisitos para obtenção do título de Licenciado em Ciências Naturais/Química.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Almeida Rocha

São Bernardo – MA

2023

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Viana, Edilanne Katrine Amparo.

Avaliação da afinidade molecular de constituintes químicos de *Genipa americana* L. Rubiaceae na inibição de alvos do SARS-CoV-2 / Edilanne Katrine Amparo Viana. - 2023.

42 f.

Orientador(a): Jefferson Almeida Rocha.

Monografia (Graduação) - Curso de Ciências Naturais - Química, Universidade Federal do Maranhão, São Bernardo - MA, 2023.

1. Bioinformática. 2. COVID-19. 3. Docagem molecular. 4. *Genipa americana*. 5. In-sílico. I. Rocha, Jefferson Almeida. II. Título.

EDILANNE KATRINE AMPARO VIANA

**AVALIAÇÃO DA AFINIDADE MOLECULAR DE CONSTITUINTES
QUÍMICOS DE *Genipa americana* L. (RUBIACEAE) NA INIBIÇÃO DE ALVOS DO
SARS-CoV-2.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Licenciatura em Ciências Naturais/Química, da Universidade Federal do Maranhão, Centro de Ciências de São Bernardo, como um dos requisitos para obtenção do título de Licenciado em Ciências Naturais/Química.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Almeida Rocha

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em 26 de junho de 2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jefferson Almeida Rocha (orientador)

Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Profa. Me. Cleiane Dias Lima

Universidade Federal do Delta Parnaíba – UFDPAR

Profa. Me. Mery Jouse de Almeida Holanda

Universidade Federal do Maranhão – UFMA

O sucesso não é como um lugar ao qual você chega, nem como uma estrada pela qual você passa.

O sucesso assemelha-se mais a uma caminhada, a uma construção, ou mesmo ao plantio: é preciso seguir um passo após o outro, dia após dia, tijolo por tijolo.

Não existe vitória sem labuta.

(Augusto Branco)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ser meu suporte em todos os momentos da minha vida, por me abençoar com sua graça e por não permitir que eu fraquejasse em dias difíceis. Agradeço a minha família por todo apoio e cuidado ao longo da minha vida e principalmente a minha mãe Maria Audenice por não medir esforços para que eu chegasse até a essa etapa da minha vida.

As minhas amigas Hellen e Aldenice por ter dividido comigo a rotina de quatro anos mais intensa na vida acadêmica, sempre me apoiando dentro e fora da universidade. Vocês foram e são as minhas principais fontes de desabafos e alegrias, sem vocês essa luta teria sido sem graça.

Aos meus amigos e companheiros de curso que fizeram parte junto comigo nessa jornada da vida acadêmica. Um agradecimento com muito prezar a Sabrina, Naely, Grasiely, Antônio, Mayke, Thiago, Armando e outros por cada sorriso e lágrimas compartilhadas.

Agradeço ao meu Orientador Jefferson Almeida Rocha, por todos os ensinamentos, por cada palavra de motivação e atenção para que esse trabalho fosse realizado da melhor maneira possível. Aos demais professores que contribuíram em meus ensinamentos durante o curso.

Gratidão aos meus companheiros do grupo de pesquisa QUIMEBIO: Hellen, Aldenice, Maycon, Sabrina, Cássio, Alex e os demais.

A todos que de forma direta ou indireta me deram o incentivo necessário para que eu pudesse concluir essa etapa tão importante da minha vida.

RESUMO

O coronavírus é um vírus envelopado da família dos Coronaviridae e com um genoma de RNA de fita simples de sentido positivo. Com o aumento do número de pacientes infectados em todo o mundo, a COVID-19 levou a OMS a declarar um estado de emergência de saúde global para coordenar os esforços científicos e médicos e desenvolver rapidamente uma cura para os pacientes. Ainda não há medicamentos de total eficácia contra o novo coronavírus, sendo os produtos naturais promissores como fonte de novas moléculas que possam ter ação farmacológica contra a COVID-19. Entre esses produtos naturais podemos citar a *Genipa americana* L. (Rubiaceae), conhecida popularmente como “jenipapo”, encontrado na região Nordeste e em outras regiões do Brasil, como também em outros países. O objetivo deste trabalho é identificar moléculas candidatas contra esse vírus e utilizar um estudo computacional por docagem molecular para rastrear os compostos químicos presentes em *G. americana* L que possam funcionar como inibidores da proteína Spike da COVID-19. Foi feita uma busca em banco de dados de artigos científicos para selecionar moléculas da planta *G. americana* e as estruturas foram adquiridas na base de dados (Pubchem). Os resultados deste trabalho foram obtidos um total de 232 docagens moleculares testadas com 58 ligantes com três proteínas (Spike, ECA2, e a M^{pro}), sendo considerados os melhores resultados com energias de ligação menores que -7.9 kcal.mol⁻¹, os melhores resultados foram os compostos Shanzhiside com energia de -9.1 Kcal. mol, Quercetin -9.0 kcal.mol⁻¹ com a proteína Spike. Pretende-se realizar outras análises *in-silico* e *in vitro* com essas moléculas.

Palavras Chaves: Bioinformática. COVID-19. Docagem molecular. *Genipa americana*. *In-silico*.

ABSTRACT

The coronavirus is an enveloped virus of the Coronaviridae family and with a positive-sense single-stranded RNA genome. With the number of infected patients increasing worldwide, COVID-19 prompted the WHO to declare a state of global health emergency to coordinate scientific and medical efforts and quickly develop a cure for patients. There are still no drugs of full effectiveness against the new coronavirus, and natural products are promising as a source of new molecules that may have pharmacological action against COVID-19. Among these natural products we can mention the *Genipa americana* L. (Rubiaceae), popularly known as "jenipapo", found in the Northeast region and in other regions of Brazil, as well as in other countries. The objective of this work is to identify candidate molecules against this virus and to use a computational study by molecular docking to track the chemical compounds present in *G. americana* L that may function as inhibitors of the COVID-19 Spike protein. The geometry of the complex was calculated using the Gaussian 09 program, the docking was performed with the Autodock Tools and Autodock Vina program, to obtain the amino acids, LigPlus was used and to obtain the 3D images, the Chimera v.13.1 software. A search was made in a database of scientific articles to select molecules of the *G. americana* plant and the structures were acquired in the database (Pubchem). The results of this work were obtained a total of 232 molecular docks tested with 58 ligands with three proteins (Spike, ECA2, and Mpro), being considered the best results with binding energies lower than $-7.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$, the best results were the Shanzhiside compounds with energy of -9.1 Kcal.mol , Quercetin $-9.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ with Spike protein. It intended to perform further in-silic and in vitro analyses with these molecules.

Keywords: Bioinformatics. COVID-19. Molecule docking. *Genipa americana*. *in-silica*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01: Estrutura proteica do vírus SARS-CoV-2.....	17
Figura 02: Arvore de <i>Genipa American L.</i> (A), frutos e folha (B), detalhes da fruta e semente (C).....	21
Figura 03: Estrutura em 2D dos melhores compostos identificados na planta <i>Genipa americana L.</i>	28
Figura 04: Complexo Genipin gentiobioside com a proteína ECA2 com uma energia de ligação de $-7.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$. a) Acoplamento do composto Genipin gentiobioside (vermelho) com a proteína ECA2 (verde). b) Sítio de interação do complexo. c) Interações com os aminoácidos por ligação de hidrogênio (verde) e por interações hidrofóbicas (vermelho).....	30
Figura 05: Complexo Genameside D com a proteína M ^{pro} . a) Acoplamento do composto Genameside D (laranja) com a proteína M ^{pro} (azul). b) Sítio de interação do complexo. c) Interações com os aminoácidos por ligação de hidrogênio (verde) e por interações hidrofóbicas (vermelho).	31
Figura 06: Complexo Genameside D com o Sítio de interação Spike/ECA2 (receptor5). a) Acoplamento do composto Genameside D (laranja) com a receptor3 (lilás e rosa). b) Sítio de interação do complexo. c) Interações com os aminoácidos por ligação de hidrogênio (verde) e por interações hidrofóbicas (vermelho).....	32
Figura 07: Complexo Shanzhiside com a proteína Spike. a) Acoplamento do composto Shanzhiside (lilás) com a proteína Spike (azul). b) Sítio de interação do complexo. c) Interações com os aminoácidos por ligação de hidrogênio (verde) e por interações hidrofóbicas (vermelho).	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 01: Resultados das 228 docagens realizadas com a interação dos 56 ligantes com os 4 receptores (Spike, M ^{pro} , ECA2 e o complexo Spike/ECA2)	24
Tabela 02: Parâmetros de afinidade molecular dos constituintes químicos (ligantes) da espécie <i>G. americana</i> com as proteínas ECA2, Spike, complexo ECA2 /S e M ^{pro} do novo coronavírus (COVID-19) com resultados de energia de ligação menores que $-7.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$	26
Tabela 03: Docagem molecular dos medicamentos aprovados pela Anvisa	34

LISTA DE SIGLAS

COVID-19 - Coronavírus

OMS– Organização Mundial de Saúde

ECA2– -Enzima conversora de angiotensina 2

PDB– Protein Data Bank

ADT– Autodock Tools

COVs – Coronavírus

MERS-COV– Síndrome Respiratória do Oriente Médio de Coronavírus

M^{PRO} – Proteína Principal

SARS-COV – Síndrome Respiratória Aguda Grave de Coronavírus

SARS-COV-2 – Síndrome Respiratória Aguda Grave de Coronavírus 2

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL.....	15
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO	16
3.1 SARS CoV-2 E A COVID-19	16
3.2 ESTRUTURA DO SARS-CoV-2.....	17
3.3 PROTEÍNAS DO VÍRUS	18
3.4 BIOINFORMÁTICA E QUÍMICA COMPUTACIONAL.....	19
3.5 DOCAGEM MOLECULAR	20
3.6 <i>GENIPA AMERICANA L.</i>	20
4 METODOLOGIA.....	23
4.1 SELEÇÃO DOS LIGANTES DA <i>GENIPA AMERICANA L.</i>	23
4.2 DOCAGEM MOLECULAR	23
5 RESULTADOS E DISCURSÃO.....	24
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 iniciou um surto de pneumonia de origem desconhecida que foi relatado em Wuhan, província de Hubei, na China, Ásia oriental. Os casos de pneumonia estavam epidemiologicamente ligados ao mercado atacadista de frutos do mar de Huanan. A inoculação de amostras respiratórias em células epiteliais das vias aéreas humanas, levou ao isolamento de um novo vírus respiratório cuja análise do genoma mostrou possuir uma grande semelhança com o coronavírus relacionado ao SARS-CoV, agente causador da epidemia de SARS em 2002, sendo denominado coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) (WOH, 2020).

As pessoas acometidas com COVID-19 geralmente possuem sinais e sintomas como tosse, mialgia, leucopenia, linfopenia e febre persistente. Em pessoas com comorbidade o quadro clínico se desenvolve de forma mais grave (NAICKER et al., 2020). Contudo, sintomas diferentes podem surgir de acordo com cada caso como, conjuntivite, anosmia, manifestações cutâneas, dor abdominal e complicações na gravidez (MONTE et al., 2020).

Os (CoVs) são vírus envelopados da família dos Coronaviridae com um genoma de RNA de fita simples de sentido positivo (FEHR; PERLMAN, 2015). O tamanho do genoma dos CoVs é relativamente grande, em média 30 kb. O envelope do vírus contém uma bicamada lipídica com três proteínas estruturais: membrana (M), envelope (E) e pico (S) (BOOPATHI et al., 2020). O mecanismo de interação do SARSCoV-2 com as células humanas invade na primeira etapa da infecção o contato do vírus com a ECA2 da superfície celular. A ECA2 interage com o SARS-CoV-2 externo, ligando-se ao domínio de ligação ao receptor da proteína viral Spike.

A disseminação global do SARS-CoV-2 e as milhares de mortes causadas pela doença do coronavírus (COVID-19) levaram a Organização Mundial de Saúde (OMS) a declarar uma pandemia em 12 de março de 2020. Com isso, a OMS coordenou um estado de emergência para os esforços científicos e médicos para desenvolver rapidamente uma cura para os pacientes infectados. Contudo, ainda não há medicamentos realmente eficazes contra essa nova linhagem de coronavírus sendo os produtos naturais promissores como fonte de novas moléculas que possam ter ação farmacológica contra a COVID-19. As utilizações de plantas medicinais com fins terapêuticos, para tratamento, cura e prevenção de doenças vêm acompanhando a humanidade desde o início dos tempos (CARMO et al., 2019).

Essa prática tradicional ocorre devido à busca constante de recursos naturais alternativos para melhoria da qualidade de vida. Empregando as plantas medicinais como matéria-prima

para drogas e fitoterápicos ou como agentes terapêuticos isolados, em chás, macerados e cozimento (NUNES-PINHEIRO et al., 2003; BRASIL, 2006).

Dentre as propriedades biológicas das plantas medicinais e dos fitoterápicos estão as plantas que estimulam as reações do sistema imune, podemos citar as ações imunomoduladoras, identificando o aumento da resposta imunológica do indivíduo (NUNES-PINHEIRO et al., 2003).

Entre esses produtos naturais podemos citar o jenipapo (*Genipa americana Linnaeus*), o nome jenipapo vem do Tupi-guarani, jenipapo, que significa fruto que serve para pintar. É uma árvore alta que pode atingir 15 m de altura? e diâmetro até 90 cm. Apresenta caule reto, as folhas são verde escuro, oblongas e agudas, possuem superfícies e margens lisas e se apresentam agrupadas no extremo dos ramos, as flores são grandes, vistosas, hermafroditas amarelo-ouro contendo cinco pétalas brancas e logo que se abrem passando a amareladas, levemente aromáticas, reunidas em inflorescência e o fruto na forma de baga ovóide, de cor escura com casca rugosa e murcha, possui polpa marrom clara, doce e ácida, succulenta, de aroma forte que envolve numerosas sementes no centro, as quais são pardas, chatas e polidas (XAVIER; XAVIER, 1976; SANDRI, 1998; EPSTEIN, 200).

A casca, rica em tanino, é usada no curtimento natural para tratar couros e no organismo humano tem ação antioxidante, é antídoto de intoxicações, adstringente, cicatrizante, hemostático, antidiarreico e antisséptico. Algumas dessas aplicações medicinais são reportadas e já foram pesquisadas cientificamente (RENHE, 2008). Em 1980, Gottlieb e Mors citaram alguns iridóides presentes na *G. americana* como compostos ativos.

A bioinformática tem avançado, nas pesquisas pré-clínicas, uma vez que ela une todas as frentes de pesquisa, dos ensaios virtuais à toxicologia animal, tendo como elemento central a estrutura química. O reconhecimento da estrutura química possibilita a identificação das propriedades química que torna uma substância um fármaco potencial e, desta forma, o planejamento racional de novos compostos fica mais viável, uma vez que os ensaios virtuais requerem menos gastos de reagentes e tempo no laboratório (GATEIGER, 2006; OPREA, 2003; OPREA; MATTHE, 2004).

A biologia computacional traz aos testes biológicos novas possibilidades de modelos de drogas, baseados em simulação computacional, sem a necessidade de desperdício de solventes e reagentes. Essas novas possibilidades devem-se principalmente ao desenvolvimento das metodologias teóricas de simulação e ao desenvolvimento hardware e software na área de informática nos últimos anos (ROCHA et al., 2018).

Com a esperança de identificar medicamentos candidatos contra esse vírus, utilizamos um estudo computacional por docagem molecular para rastrear os compostos químicos presentes em *G. americana* que possam funcionar como inibidores das proteínas da COVID-19.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a afinidade molecular de constituintes químicos de *G. americana* na inibição de proteínas da COVID-19.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Selecionar dos ligantes de *G. americana* para o estudo de afinidade molecular;
- Selecionar os alvos do SARS-CoV-2 no banco de dados PDB (Protein Data Bank);
- Realizar a docagem molecular com os alvos e os ligantes.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 SARS-CoV-2 E A COVID-19

Em dezembro de 2019 o surgimento de um novo Coronavírus, denominado pelo *International Committee on Taxonomy of Viruses* *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), agente etiológico do Coronavírus Disease 2019 (COVID-19), causou grave epidemia na cidade de Wuhan, província de Hubei na China, que estava infectando pessoas rapidamente e levando a óbito (LIPSITCH et al., 2020).

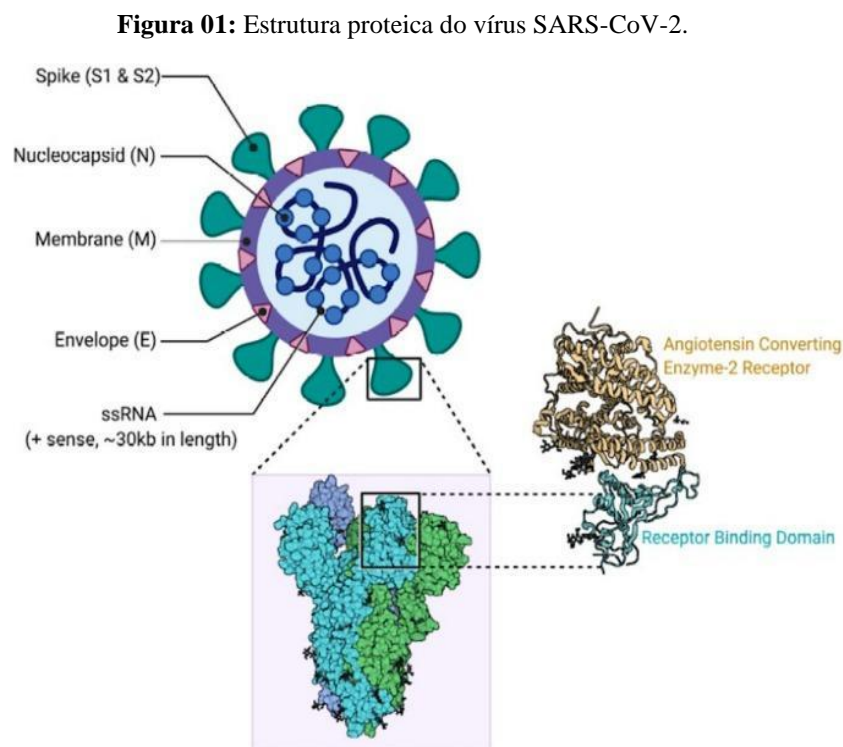
No dia 11 de março de 2020, a OMS declarou a COVID-19 como uma pandemia. A pandemia é caracterizada por uma disseminação mundial de uma nova doença; essa doença afeta diversas pessoas em diferentes localidades, deixando grandes impactos na saúde, economia, política, cultura e sociedade (FEITOZA et al., 2020).

Com base em estudos genéticos testados, podendo comparar o código genético do SARS-CoV-2 era parecido com o vírus causador do surto de SARS-CoV (ANDERSEN et al., 2020). O principal meio de transmissão do SARS-CoV-2 são pessoas infectadas com o vírus que podem transmitir através da tosse, do espirro ou na fala podendo contaminar outras pessoas. Além disso, pode ocorrer contágio da infecção por meio de contato em superfície ou objetos contaminados levando a mão para olhos, nariz ou boca (MCLINTOSH, 2020). Mesmo as gotículas respiratórias sejam o maior meio de transmissão do vírus, em um estudo com amostras fecais e respiratórias de 74 pacientes de um hospital em Zhuhai na China, foi identificado que nas amostras feitas de 55% dos pacientes a cepa de RNA do SARS-CoV-2 estavam presentes evidenciando a possibilidade de uma transmissão do vírus pela via fecal-oral, por meio de alimentos ou água contaminada (SHANG et al., 2020).

Na busca incansável para reduzir o aumento de infectados pela COVID-19 foi necessário criar medidas para controlar o surto tais como: sair de casa apenas com o uso de máscaras; uso de álcool em gel; higiene das mãos e sendo declarada quarentena em todo o mundo. Atenção e esforços especiais para proteger ou reduzir a transmissão foram aplicados em populações suscetíveis, incluindo crianças, profissionais de saúde e idosos (ADHIKARI et al., 2020).

3.2 ESTRUTURA DO SARS-CoV-2

A família Coronaviridae é um genoma de RNA de fita simples de sentido positivo, os CoV possuem 4 proteínas estruturais em sua superfície que formam os pontos de ligação do vírus SARS-CoV-2 com as células humanas. Destacam-se: a proteína do nucleocapsídeo (N), a proteína transmembrana (M), a proteína envelope (E) e a proteína Spike (S). (**Figura 01**)



Fonte: (HASÖKSÜZ et al., 2020)

A glicoproteína Spike (S) é exposta a solventes que é responsável pela entrada do vírus por ligação (ECA2) Enzima Conversora de Angiotensina 2 em células humanas (OLIVEIRA et al., 2020a). Com um tamanho de 180–200 kDa, a proteína S consiste em um N-terminal extracelular, um domínio transmembrana (TM) ancorado na membrana viral e um curto segmento C-terminal intracelular (BOSCH et al., 2003). A célula hospedeira se liga com a proteína S que ocorre uma reorganização estrutural da proteína, fazendo assim com que o vírus se funda com a membrana da célula hospedeira (WATANABE et al., 2020).

A proteína M é a mais abundante, pois atua como uma organizadora central na montagem e formação do envelope viral, interagindo com outras proteínas estruturais. A proteína M se liga às proteínas S e N para a finalização de novas montagens virais. A proteína

E é a menor em tamanho entre as quatro proteínas estruturais, mas abundantemente expressa no ciclo de replicação nas células infectadas, embora uma pequena porção dela seja incorporada ao envelope viral e contribuem principalmente para a montagem e brotamento viral (OLIVEIRA et al., 2020b).

A proteína N forma o nucleocapsídeo helicoidal, unindo-se ao longo de todo o genoma viral, que assume uma forma de ondulação. Esta proteína pesa 43-50 KDa e é fosforilada em um número discreto de serinas e treoninas. Embora o papel dessa fosforilação ainda não tenha sido determinado, tem sido sugerido que ela está relacionada a funções regulatórias e sua capacidade de se ligar ao genoma viral (CUI *et al.*, 2019). A proteína N também participa da repressão de RNAs de interferência da célula hospedeira que suprimem a expressão de sequências específicas do genoma viral e que constituem uma parte vital da resposta imune do corpo aos vírus. (CUI et al., 2015)

3.3 PROTEÍNAS DO VÍRUS

A proteína Spike do SARS-CoV-2 é um alvo principal para os desenvolvimentos de vacinas contra a COVID-19, é a fusão viral que é utilizada para iniciar as interações entre o vírus e o receptor que facilita a entrada viral auxiliando na fusão das membranas virais. A proteína Spike é composta por duas subunidades S1 que possui o controle de ligação ao receptor ECA2 (RDB) e S2 que estabelece um papel durante o processo de fusão (OLIVEIRA et al., 2020d; OLIVEIRA et al., 2020f).

A ECA2 humana é responsável pela codificação de um polipeptídeo de 805 aminoácidos. A análise de hidropatia da sequência da proteína ECA2 revela a presença de duas regiões hidrofóbicas, sendo um potencial peptídeo sinal de 18 aminoácidos no terminal N e uma região hidrofóbica de 22 aminoácidos perto do terminal C. similarmente á ECA, a ECA2 é provavelmente uma proteína de membrana integral do tipo I, ancorada à membrana celular através da região hidrofóbica localizada em direção ao terminal C, sendo O-glicosilado nos primeiros 36 aminoácidos da sequência N terminal. No entanto, esses açúcares ligados a O não são essenciais para a expressão ou atividade da proteína (EHLERS et al., 1992).

O receptor ECA2 possui uma função bifuncional e está envolvido no sistema renina angiotensina-aldosterona, que desempenha um papel na regulação de processos como crescimento celular, inflamação, reparação e cicatrização, além de regular a pressão arterial. O angiotensinogênio, sintetizado pelo fígado, é liberado no sangue e a renina, produzida pelas células do aparelho justaglomerular renal, processa-o em angiotensina 1. A enzima conversora

de angiotensina 1 (ECA2), presente no epitélio pulmonar, converte o hormônio angiotensina 1 em angiotensina 2.

Quando a angiotensina 2 se liga ao seu receptor, conhecido como enzima conversora para angiotensina 2 ou ECA2, ocorre a convertendo esse peptídeo em uma forma menor, que desempenha diversas funções relacionadas à pressão sanguínea e atividade vascular. A ECA2 é amplamente expressa no epitélio pulmonar, células epiteliais alveolares tipos 2, endotélio vascular pulmonar e outros tecidos. Como esses mediadores podem causar vasoconstrição, os pacientes com hipertensão arterial recebem inibidores da ECA para regular sua pressão arterial e mantê-la em níveis aceitáveis. No contexto de infecção viral, a entrada do vírus pode perturbar esse equilíbrio, desencadeando fibrose pulmonar, inflamação e formação de coágulos nos pacientes (SHANG et al., 2020; DELPINO, QUARLERI, 2020).

A protease principal viral (M^{pro}) é altamente conservada entre os coronavírus que é capaz de reconhecer e clivar sequências específicas de aminoácidos no complexo de replicação de poli proteínas virais (1ab) (OLIVEIRA et al., 2020a). Portanto a M^{pro} é considerada um alvo atrativo para o desenvolvimento de terapêuticas específicas e eficazes (OLIVEIRA; NITSCHKE, 2020; OLIVEIRA et al., 2020e).

A infecção pelo SARS-CoV-2 ocorre por meio da interação da proteína Spike (S) presente no interior do vírus, com o receptor de superfície celular humana ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2). Essa interação leva ao processo de endocitose e fusão de membranas, resultando na liberação do conteúdo viral no citoplasma da célula hospedeira (TAI et al., 2020).

3.4 BIOINFORMÁTICA E QUÍMICA COMPUTACIONAL

Na busca de criar fármacos que possam trazer benefícios para o tratamento da COVID-19, a bioinformática e a química computacional são tecnologias mais promissoras que visam trazer resultados positivos e mais rápidos.

O campo da bioinformática conhecido como modelagem molecular trabalha com a representação das estruturas bioquímicas e simulação de suas interações, e leva em consideração seus aspectos físico-químicos, em especial a dinâmica molecular (ANDREI et al., 2003). Auxilia a farmacologia no planejamento de novos inibidores através da análise de docagem molecular, em que substâncias diversas são simuladas em relação a uma macromolécula alvo para previsão de situações de interação enzimática, agilizando no processo de investigação biomédica, sem muitos custos operacionais.

A química computacional vem sendo bastante utilizada em estudos de predição da atividade biológica para determinados compostos. O planejamento de fármacos é uma das áreas mais proeminentes, no qual tem uma grande capacidade de assistir diversas etapas do processo, permitindo uma grande diminuição do custo da descoberta de um novo fármaco por meio da análise de grande quantidade de dados obtidos (GASTEIGER, 2014; CARVALHO et al., 2014).

3.5 DOCAGEM MOLECULAR

O processo de busca de novos fármacos é desafiador, longo e caro, em que a etapa inicial para o descobrimento de fármacos é definida pela identificação de um alvo molecular (MUNTHA, 2016). A docagem molecular surgiu nos anos 80 e tornou-se uma das principais ferramentas na área de criação de fármacos, sendo um dos métodos baseados na estrutura que é mais utilizado para a identificação da conformação de pequenas moléculas ligantes no sítio ativo do alvo (KITCHEN et al., 2004; SULIMOV et al., 2017).

Métodos de Docking é muito utilizado para a descoberta de novos medicamentos para o tratamento de doenças humanas, possui uma metodologia que auxilia na descrição *in-silico* das interações químicas entre uma pequena molécula chamada de ligante e uma biomolécula (proteína comumente chamada de receptor) em seu sítio de ligação, permitindo elucidar processos bioquímicos fundamentais (MENG et al., 2011).

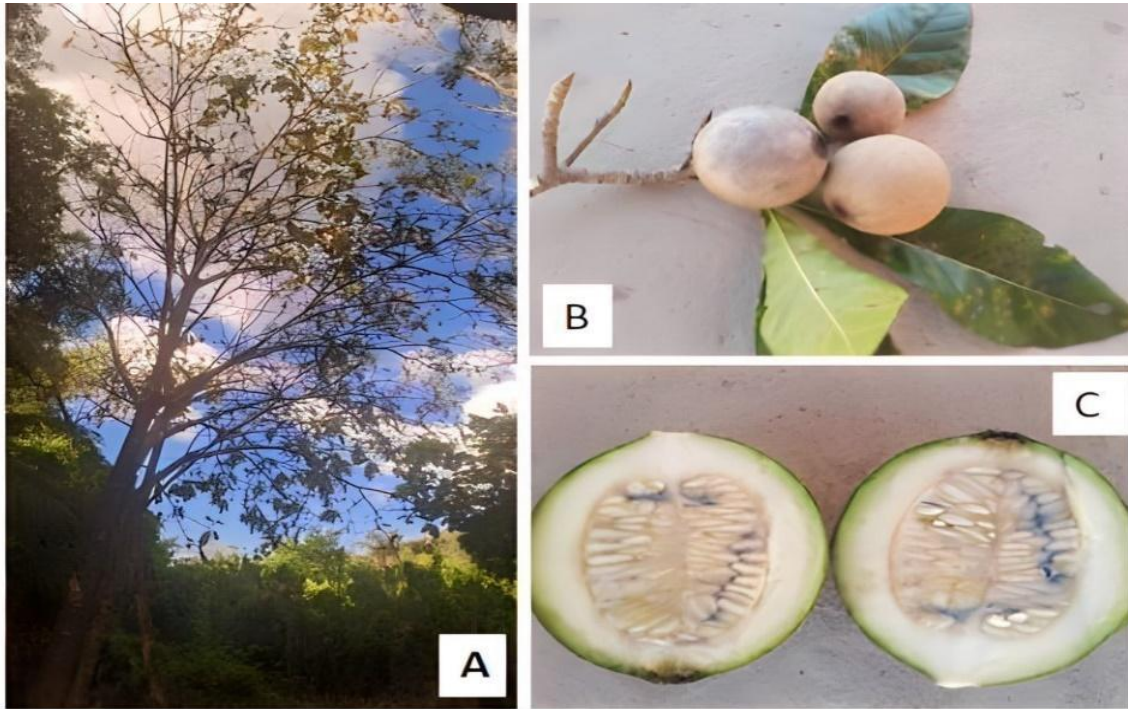
Realizar estudos de acoplamento proteína-ligante é bem simples, geralmente esse processo envolve duas etapas fundamentais: (1) a previsão da pose (conformação) do ligante no local do sítio de ligação da proteína; e (2) avaliação da afinidade de ligação (score) (TAYLOR et al., 2002).

3.6 *GENIPA AMERICANA LINNAEUS*

O nome científico é *Genipa americana Linnaeus* e o nome jenipapo vem do Tupiguarani, jandipap. Jenipapo é uma árvore alta que pode atingir 15 m, possui caule reto, as folhas são verde escuro, possuem superfícies e margens lisas e se apresentam agrupadas no extremo dos ramos, as flores são grandes, vistosas, hermafroditas amarelo-ouro contendo 5 pétalas, brancas logo que se abrem passando a amareladas, levemente aromáticas, reunidas em inflorescência e o fruto na forma de baga ovoide, de cor escura com casca rugosa e murcha, possui polpa marrom clara, doce e ácida, suculenta, de aroma forte que envolve numerosas

sementes no centro, as quais são pardas, chatas e polidas (XAVIER; XAVIER, 1976; SANDRI, 1998; EPSTEIN, 2001). (**Figura 02**)

Figura 02. Árvore de *G. americana* (A), frutos e folha (B), detalhes da fruta e semente (C).



Fonte: A autora, 2023.

O jenipapo possui vários compostos bioativos, minerais e vitaminas importantes. Na cultura popular, a utilização da polpa do jenipapo possui taxas altas de cálcio e fósforo, alto teor de taninos, proteínas e baixo percentual de lipídios. A polpa do jenipapo ainda verde tem aplicação como: antissifilítica e tem capacidade de curar feridas de umbigo em bebês, já a polpa madura é indicada como agente antiasmático, afrodisíaco, tônico, antianêmico, diurético e serve para o tratamento de feridas externas e de patologias do baço e fígado. (DELPRETE et al., 2005; MORS et al., 2000).

Algumas propriedades farmacológicas do jenipapo já foram comprovadas cientificamente, pois o extrato das folhas do fruto é fortemente capaz de inibir o desenvolvimento de verminoses ovinas (FURTADO, 2006). O uso do extrato como potencial antiinflamatório e possui capacidade inibitória diante das enzimas como tirosinases e α -glicosidases (BERNAD et al., 2001; SOUSA et al., 2007). Do jenipapo ainda podem ser extraídos alguns compostos que podem contribuir para a saúde humana, dentre eles está o

geniposídeo, um iridoide com propriedades antidiabéticas, anti-inflamatórias, antiartrite, antitrombótica e antidepressivas (XIÃO et al., 2016).

A utilização de plantas medicinais não é mais considerada apenas uso na cultura de povos e tradições, mas também como ciência que ao longo do tempo vem sendo estudada, aperfeiçoada e utilizada por quase toda a população mundial, podendo ser usada como terapia alternativa devido a seus benefícios (CZELUSNIAK et al., 2012).

4. METODOLOGIA

4.1 SELEÇÃO DOS LIGANTES DE *G. AMERICANA*.

Foi selecionado moléculas de várias classes oriundas da espécie *G. americana* a partir de artigos científicos, em bancos de dados (Scientific Electronic Library Online (Scielo), National Center for Biotechnology information (PubMed), Elsevier group (Scopus) e Google acadêmico). As estruturas foram adquiridas na base de dados (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) para posterior otimização molecular.

4.2 DOCAGEM MOLECULAR

As estruturas em 3D dos alvos de coronavírus foram obtidos no banco de dados de proteínas PDB com os respectivos códigos, sendo: Spike (6VXX), ECA2 (1R42) e M^{pro} (6LU7), além de desenhar um alvonde interação SPIKE com ECA2, chamado de receptor5, foram previamente descritas por BASTOS et al., (2020). As docagem molecular foram realizadas utilizando o programa Autodock Tools (ADT) (<http://autodock.scripps.edu/>), versão 1.5.6 (GOODSELL; MORRIS, 1996; GOODSELL, 2005; MORRIS et al., 2008). Em seguida, os arquivos de proteínas foram preparados pela remoção de todas as moléculas de água e outros grupos, como íons, usando o software Chimera v.13.1 (<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>) (PETTERSEN et al., 2004). O receptor foi considerado rígido, enquanto cada ligante foi considerado flexível. As cargas parciais Gasteiger (GASTEIGER & MARSILI, 1980) foram calculadas após a adição de todos os hidrogênios. Os átomos de hidrogênio não polares de proteínas e ligantes foram subsequentemente mesclados.

O algoritmo genético lamarckiano (AGL) com busca global (MORRIS et al., 1998) e pseudo-Solis e Wets com busca local (SOLIS, 1981) foram os métodos utilizados na docagem molecular. Cada simulação consistiu em 100 corridas independentes (RAMOS et al., 2012). O restante dos parâmetros da docagem molecular foi definido com os valores padrões. Com o programa LIGPLOT, foram geradas representações esquemáticas em 2-D de complexos proteína-ligante a partir da entrada padrão de arquivo PDB. Foram obtidas ilustrações dos pontos de interações por ligações de hidrogênio e hidrofóbicas dos compostos com os aminoácidos das proteínas virais (Andrew. C et al 1995). As análises foram concentradas nos grupos de menor energia. A conformação de menor energia combinada com inspeção visual foi escolhida para uma análise mais detalhada (ROCHA et al., 2018).

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram testados 58 compostos naturais da planta *G. americana* pelo processo de docagem molecular com quatro receptores que são essenciais no processo de infecção e replicação viral. Dentre os receptores, duas proteínas eram do vírus: a primeira, glicoproteína Spike que tem como função facilitar a entrada do vírus no organismo, que inicia o processo de infecção na célula devido a sua interação com a proteína ECA2, a segunda, proteína principal ou M^{pro}, que atua na replicação viral na célula. Também foi utilizada a proteína ECA2, que é por onde o vírus entra na célula para iniciar a sua infecção. E por fim, o complexo Spike/ECA2 que é o sítio de interação da proteína Spike com a proteína ECA2.

Foi realizado um total de 232 docagem molecular (**Tabela 01**), sendo considerados os melhores resultados com energias de ligação menores que -7.8 kcal. Mol que estão descritos na Tabela 02. Os resultados mostraram uma variação de energia de -2.9 kcal.mol⁻¹ a -9.1 kcal.mol⁻¹.

Tabela 01: Resultados das 232 docagem realizadas com a interação dos 58 ligantes com os quatro receptores (Spike, M^{pro}, ECA2 e o complexo Spike/ECA2).

Ligantes	Proteína ECA	Proteína M ^{pro}	Proteína Complexo ECA2/Spike	Proteína Spike
Ácido mirístico	-4.2	-4.0	-5.1	-4.6
Ácido decanoico	-3.8	-4.6	-4.1	-5.0
Ácido laurico	-4.2	-3.8	-5.1	-4.8
Ácido linoleico	-4.5	-4.2	-4.9	-4.9
Ácido oleico	-3.8	-4.5	-5.0	-5.5
Palmito	-3.9	-3.4	-4.6	-5.1
Beta sitosterol	-6.9	-6.0	-6.2	-7.7
Ácido cinâmico	-4.8	-4.7	-5.7	-6.4
Ácido octanóico	-4.1	-3.7	-4.7	-4.7
Scopoletin	-5.5	-5.7	-5.8	-6.9
Estigmasterol	-7.2	-7.0	-7.4	-8.0
Gardendiol	-5.0	-5.2	-5.4	-6.6
Gardenoside	-7.3	-6.8	-6.9	-8.7
Genameside A	-6.6	-6.5	-7.0	-8.5

Genameside B	-7.0	-6.8	-7.6	-8.8
Genameside C	-6.5	-6.9	-7.6	-8.8
Genameside D	-7.3	-7.9	-7.9	-7.7
Ácido genípico	-5.1	-5.8	-5.5	-6.8
Genípina	-5.2	-5.5	-5.7	-6.6
Genípina gentiobioside	-7.9	-7.8	-7.5	-8.6
Ácido Genípinico	-5.6	-5.6	-6.1	-7.3
Ácido Geníposideo	-6.9	-6.8	-7.0	-8.7
Geníposideo	-6.8	-6.7	-6.9	-8.6
Shanzhiside	-7.0	-7.2	-7.3	-9.1
Campesterol	-7.3	-6.4	-6.9	-7.7
Delta 5	-7.3	-6.6	-7.1	-7.7
Delta 7	-6.9	-6.3	-7.0	-7.8
Quercetina	-7.4	-7.5	-7.0	-9.0
Tarenoside	-6.6	-6.4	-6.7	-8.0
Ácido Butírico	-3.3	-3.5	-3.7	-3.8
Hexanoico	-3.6	-3.9	-4.3	-4.2
Metilbutírico	-3.7	-3.8	-4.2	-4.2
2Decenal	-3.9	-3.9	-4.5	-4.4
2Methilbenzaldeído	-4.6	-4.1	-5.2	-5.5
2Nonanol	-3.7	-3.7	-4.3	-4.9
2Pentadecanol	-3.6	-4.2	-4.8	-4.7
2Undecanol	-3.9	-3.8	-4.5	-4.2
Ácido Acético	-3.1	-2.9	-3.1	-3.1
Ácido Benzóico	-4.6	-4.6	-5.3	-5.5
Hexanoato de etila	-3.7	-3.7	-4.0	-4.7
Heptadecano	-4.2	-3.8	-5.6	-4.5
Heptano	-3.3	-3.3	-4.2	-3.6
Heptanol	-3.8	-3.7	-4.1	-4.4
Heptanona	-3.4	-3.5	-4.3	-4.3
Hexadecano	-3.8	-3.8	-5.3	-4.6
Manitol	-4.8	-4.7	-5.3	-5.4

Benzoato de metila	-4.4	-4.4	-4.9	-5.3
Heptanoato de metila	-3.7	-3.5	-4.0	-4.5
Hexanoato de metila	-3.7	-3.6	-4.4	-4.2
Salicilato de metila	-4.6	-5.2	-4.9	-5.6
Nonanol	-3.6	-3.7	-4.4	-4.4
Octanal	-3.5	-3.3	-3.9	-4.4
Octen	-3.5	-3.4	-4.8	-4.7
Penten one	-3.3	-3.3	-4.1	-3.8
Fenilacetaldéido	-4.4	-4.2	-5.1	-5.0
Tetradecano	-3.4	-4.0	-5.3	-4.1
Toluen	-4.0	-3.9	-4.9	-4.4
Vanillina	-4.6	-4.9	-4.7	-5.3

Fonte: A autora, 2023.

Os constituintes com melhores parâmetros de energia foram considerados as interações menores que $-7.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$, assim obtiveram-se 13 interações descritas na Tabela 02.

Tabela 02: Parâmetros de afinidade molecular dos constituintes químicos (ligantes) da espécie *G. americana* com as proteínas ECA2, Spike, complexo ECA2 /S e M^{pro} do novo coronavírus (COVID-19) com resultados de energia de ligação menores que $-7.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

Complexo (Proteína-Ligante)	ΔG_{bind}^a (kcal.mol ⁻¹)	Aminoacids that Interact through hydrogen bonds	Amino acids that perform hydrophobic interaction
Shanzhiside/Spike	-9.1	Phe855, Met740, Arg1000, Thr547, Thr573, Thr572	Gly744, Leu966, Asn978, Pro589, Ile587
Quercetina/Spike	-9.0	Met740, Tyr741, Ile742, Arg1000, Thr549	Ile587, Thr572, Pro589, Thr573, Gly548, Phe541
Genameside B/Spike	-8.8	Thr549, Asp745, Gly744, Tyr741, Arg1000, Thr573	Met740, Leu966, Asn856, Ile742, Leu977, Asn978, Leu546, Val976, Thr572, Ile587, Gly548, Pro589
Genameside C/Spike	-8.8	Thr549, Asp745, Ile742, Asn856, Thr741, Gly744, Arg1000, Thr573	Ile742, Leu966, Met740, Leu977, Thr572, Asn978,

				Val976, Leu546, Gly548, Ile587, Pro589
Ácido Geniposide /Spike	-8.7	Asn856, Met740, Tyr741, Ile742, Gly744, Asn978, Thr547, Thr573, Phe855	Pro589, Thr572, Leu977, Cys743, Arg1000	Gly548, Leu966,
Gardenoside/Spike	-8.7	Tyr741, Asn856, Gly744, Arg1000, Thr549	Met740, Phe855, Ile587, Thr573, Thr572, Gly548,	Pro589, Asp568, Leu977, Ile742, Leu966
Geniposide/Spike	-8.6	Tyr741, Gly744, Arg1000, Thr549	Leu977, Met740, Asn978, Gly548, Thr573, Thr572, Phe855, Asp586, Asn856, Ile742	Val976, Pro589,
Genipin gentiobioside /Spike	-8.6	Leu517, Arg983, Ile973, Gly381, Tyr380, Thr430, Ser514, Phe515	Leu518, Asp428, Phe464, Asp198, Lys202, Glu516	Phe429, Tyr200,
Genamesideo A/Spike	-8.5	Asn856, Phe855, Thr572, Thr573, Asn978, Gly744, Arg1000	Pro589, Leu966, Gly548	
Tarennoside/Spike	-8.0	Tyr741, Met740, Gly744, Arg1000, Leu977, Asn978, Thr572, Asn856	Pro589, Thr573, Val976	
Estigmasterol/Spike	-8.0	Asp571	Leu517, Phe515, Pro426, Ser514, Thr430, Leu518, Asp979, Ser974, Arg516, Val976	Phe429, Glu516, His519, Ile973,
Genameside D/M ^{pro}	-7.9	Glu166, His41, Gln189, Gly143, His163, Ser144, Leu141, Phe140	His172, Thr190, Met165, Asp187, Met49, Asn142, Cya145	Pro168, Arg188,
Genameside D/Receptor5	-7.9	Lys417, Phe390, Asn33, Glu37, Tyr505, Arg393, Ala386, Asp405	Gly416, Gln409, Arg403, Pro389, Ala387	Ile418,

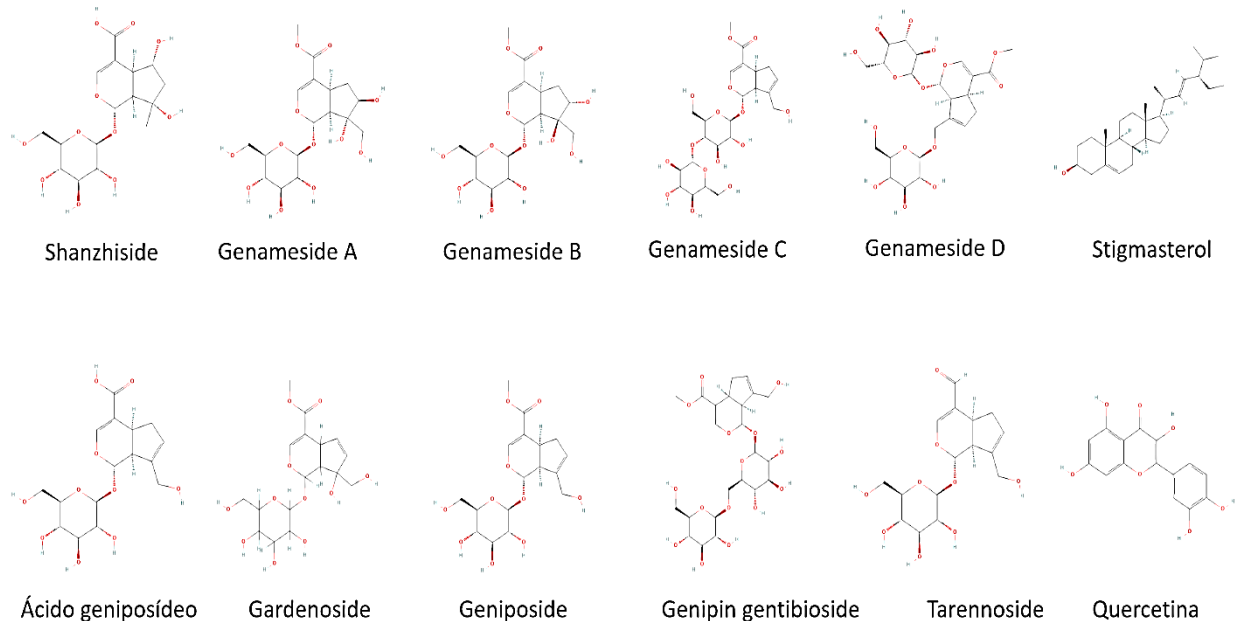
Fonte: A autora, 2023.

Dentre os melhores compostos os iridoides Genamesideo A, Genamesideo B, Genamesideo C, Genamesideo D, Geniposide Acid, Geniposide, Genipin gentibioside, Gardenoside, Tarennosideo, Shanzhiside são identificados no jenipapo que fazem parte do metabolismo secundários dos vegetais e atuam como defensores durante a interação de plantas

animais herbívoros. Foram identificadas várias evidências farmacológicas de interesse terapêutico, possui ação antioxidante, antimicrobiana, anti-inflamatória, diurética, laxante e citotóxica (NASCIMENTO, 2008).

Quercetin é um dos flavonoides mais estudado por ter uma ação antioxidante e antiviral por ter capacidade de se ligar a proteínas do envelope viral, dificultando na ligação e na entrada do vírus na célula como na síntese de DNA (FORMICA; REGELSON, 1995). Houve uma redução de 22% na mortalidade por doenças cardiovasculares em finlandeses devido a contribuição de quercetina com 95% do total de flavonoides ingeridos pela população (KNET et al., 1997).

Figura 03: Estrutura em 2D dos alguns compostos identificados na planta *G. americana*.



Fonte: A autora, 2023.

A melhor ligação ($-9.1 \text{ kcal.mol}^{-1}$) foi do composto Shanzhiside com a proteína Spike. O composto apresentou ligações de hidrogênio com nove aminoácidos (Phe855, Asn856, Met740, Tyr741, Arg1000, Leu977, Thr547, Thr573, Thr572) e por interações hidrofóbicas por cinco aminoácidos. **(Figura 07)**

O segundo melhor ligante Quercetin que obteve energia de ligação de $-9.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$. E apresentou ligação de hidrogênio com seis aminoácidos (Met740, Tyr741, Ile742, Arg1000, Gly744, Thr549) e por interação hidrofóbica com seis aminoácidos. O composto Genameside B com resultado de inibição de ($-8.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$) interagiu com seis aminoácidos (Thr549,

Asp745, Gly744, Tyr741, Arg1000, Thr573) por ligação de hidrogênio e por interação hidrofóbica com doze aminoácidos.

O composto Genameside C com a mesma energia de ligação de (-8.8 kcal.mol⁻¹) realizou ligações de hidrogênio parecidas com apenas uma diferente, obtendo sete aminoácidos (Thr549, Asp745, Asn856, Thr741, Gly744, Arg1000, Thr573) e onze ligações hidrofóbicas.

O composto Geniposide Acid que apresentou energia de interação de (-8.7 kcal.mol⁻¹), e interagir com nove aminoácidos (Asn856, Met740, Tyr741, Ile742, Gly744, Asn978, Thr547, Thr573, Phe855) por ligação de hidrogênio e por ligação hidrofóbica com sete aminoácidos. O composto Gardenoside apresentou a mesma energia de interação de (-8.7 kcal.mol⁻¹) e interagir com cinco aminoácidos (Tyr741, Asn856, Gly744, Arg1000, Thr549) por ligação de hidrogênio e por ligação hidrofóbica com onze aminoácidos.

O composto Geniposide apresentou energia de interação de (-8.6 kcal.mol⁻¹) e interagiu com quatro aminoácidos (Tyr741, Gly744, Arg1000, Thr549) por ligação de hidrogênio e por ligação hidrofóbica com doze aminoácidos. O composto Genipin gentiobioside apresentou a mesma energia de interação de (-8.6 kcal.mol⁻¹) e interagiu com oito aminoácidos (Leu517, Arg983, Ile973, Gly381, Tyr380, Thr430, Ser514, Phe515) por ligação de hidrogênio e por ligação hidrofóbica com oito aminoácidos. **(Figura 04)**

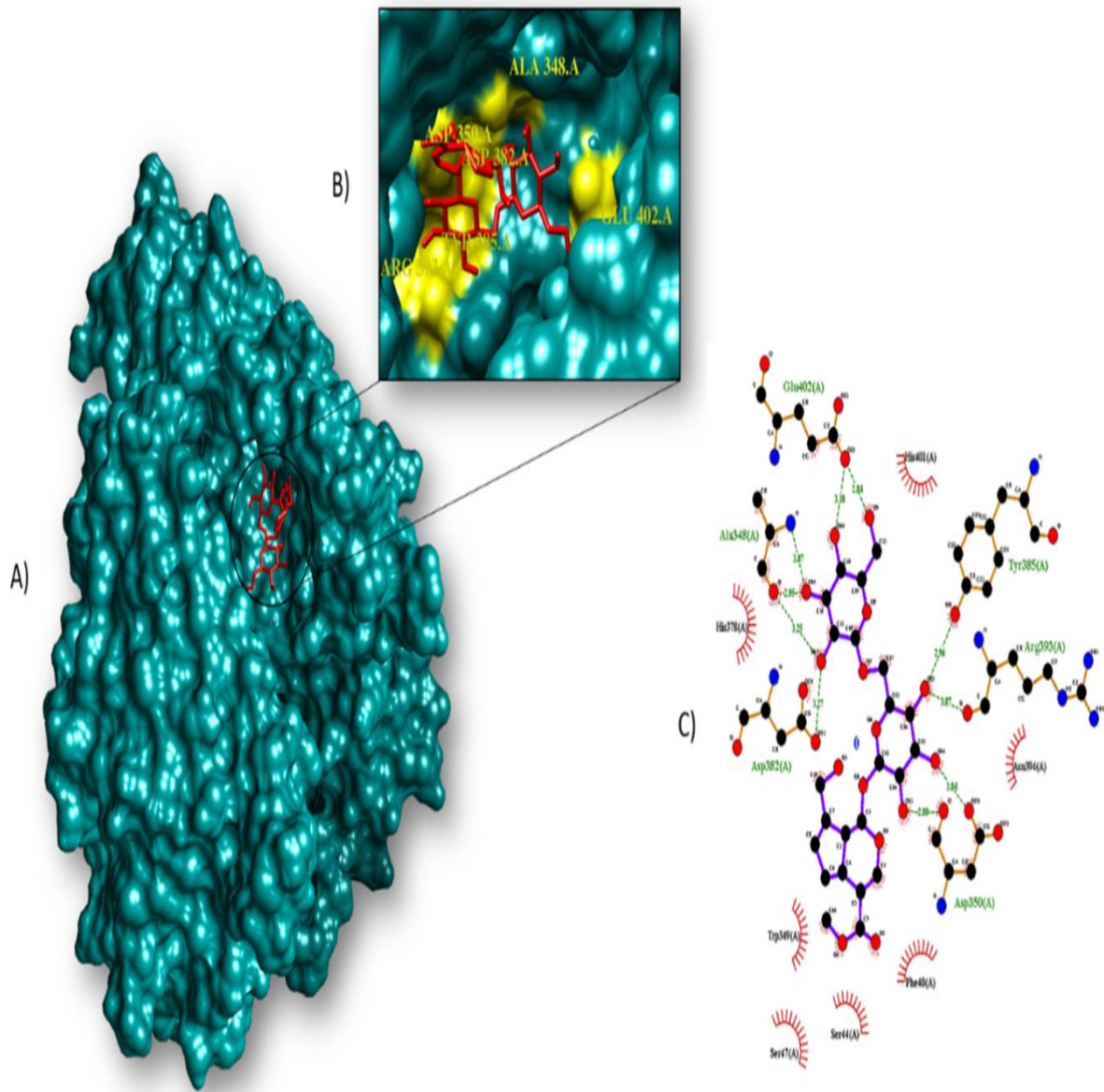
O composto Genamesideo A apresentou uma energia de interação de (-8.5 kcal.mol⁻¹) e interagiu com sete aminoácidos (Asn856, Phe855, Thr572, Thr573, Asn978, Gly744, Arg1000) por ligação de hidrogênio e por ligação hidrofóbica com três aminoácidos. O composto Tarennoside apresentou uma energia de interação de (-8.0 kcal.mol⁻¹) e interagiu com oito aminoácidos (Tyr741, Met740, Gly744, Arg1000, Leu977, Asn978, Thr572, Asn856) por ligação de hidrogênio e por ligação hidrofóbica com três aminoácidos.

O composto Stigmasterol apresentou uma energia de interação de (-8.0 kcal.mol⁻¹) e interagiu com apenas um aminoácido (Asp571) por ligação de hidrogênio e por ligação hidrofóbica com catorze aminoácidos. O composto Genameside D com a proteína M^{PRO} apresentou uma energia de interação de (-7.9 kcal.mol⁻¹) e interagiu com oito aminoácidos (Glu166, His41, Gln189, Gly143, His163, Ser144, Leu141, Phe140) por ligação de hidrogênio e por ligação hidrofóbica com nove aminoácidos. **(Figura 05)**

O composto Genameside D com o Sítio de interação Spike/ECA2 apresentou a mesma energia de interação de (-7.9 kcal.mol⁻¹) e interagir com oito aminoácidos diferentes (Lys417, Phe390, Asn33, Glu37, Tyr505, Arg393, Ala386, Asp405) por ligação de hidrogênio e por ligação hidrofóbica com seis aminoácidos. **(Figura 06)**

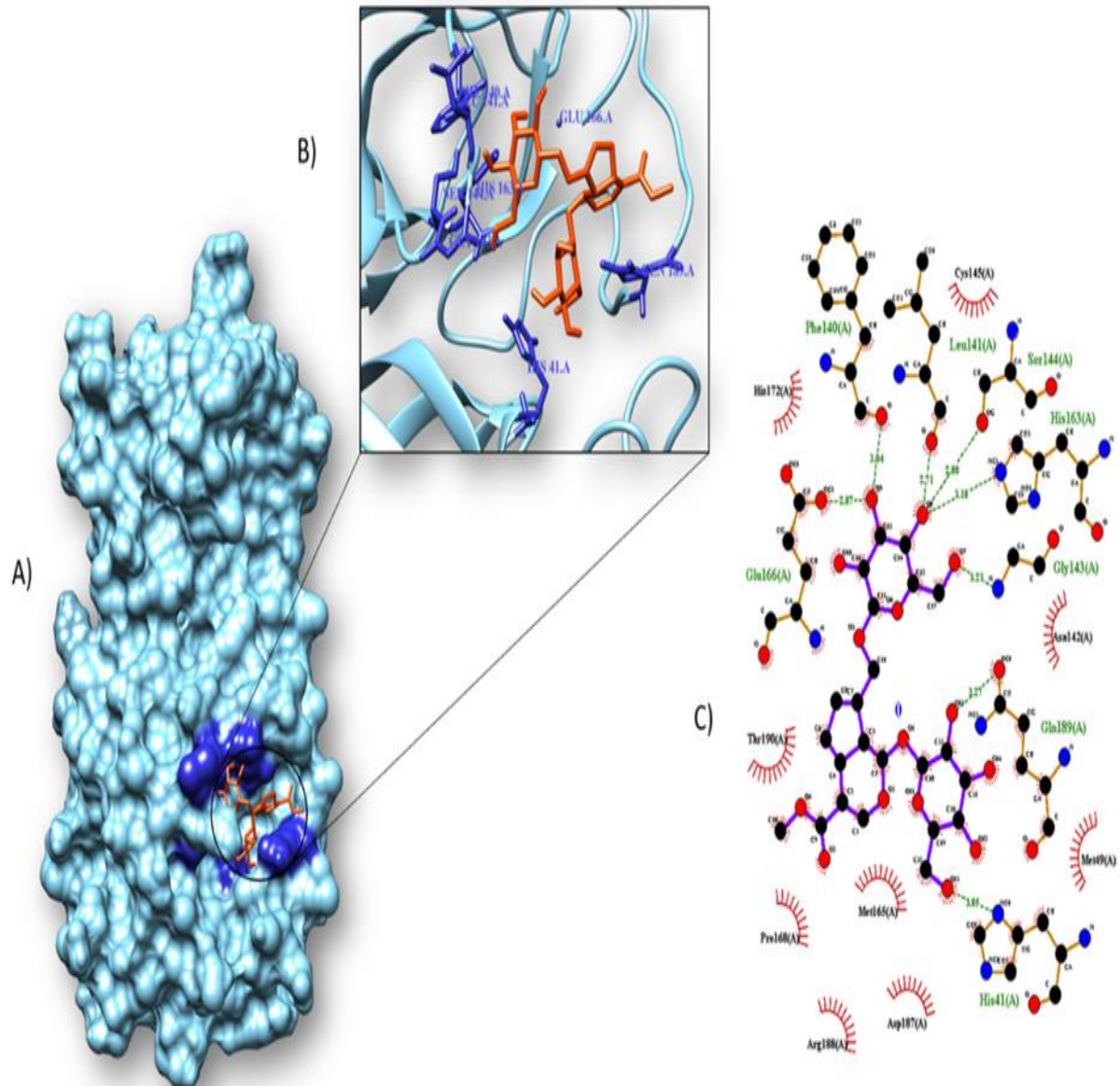
Abaixo temos as melhores interações moleculares de cada proteína:

Figura 04: Complexo Genipin gentiobioside com a proteína ECA2 com uma energia de ligação de $-7.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$. a) Acoplamento do composto Genipin gentiobioside (vermelho) com a proteína ECA2 (verde). b) Sítio de interação do complexo. c) Interações com os aminoácidos por ligação de hidrogênio (verde) e por interações hidrofóbicas (vermelho).



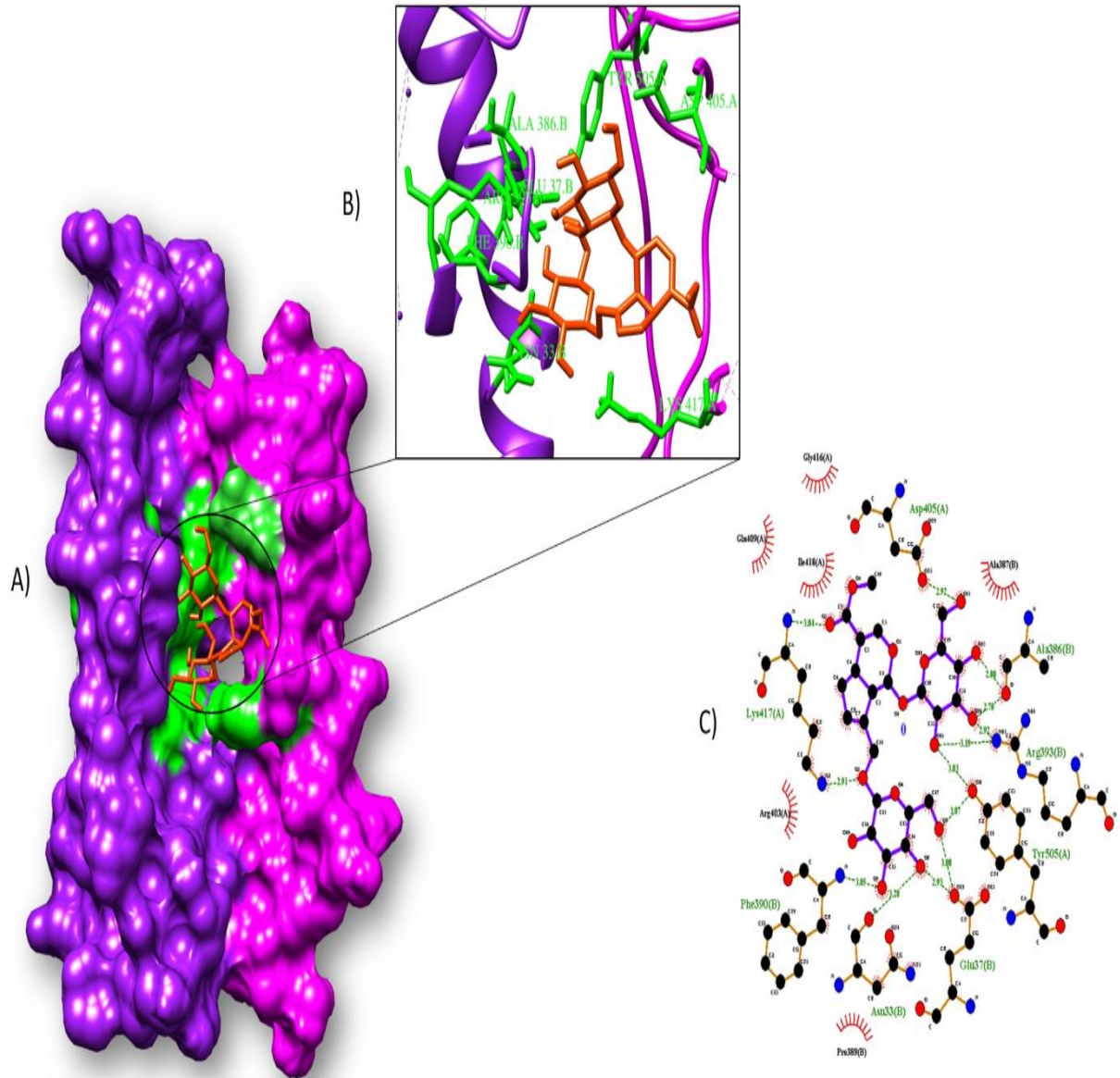
Fonte: A autora, 2023.

Figura 05: Complexo Genameside D com a proteína M^{PrO}. a) Acoplamento do composto Genameside D (laranja) com a proteína M^{PrO} (azul). b) Sítio de interação do complexo. c) Interações com os aminoácidos por ligação de hidrogênio (verde) e por interações hidrofóbicas (vermelho).



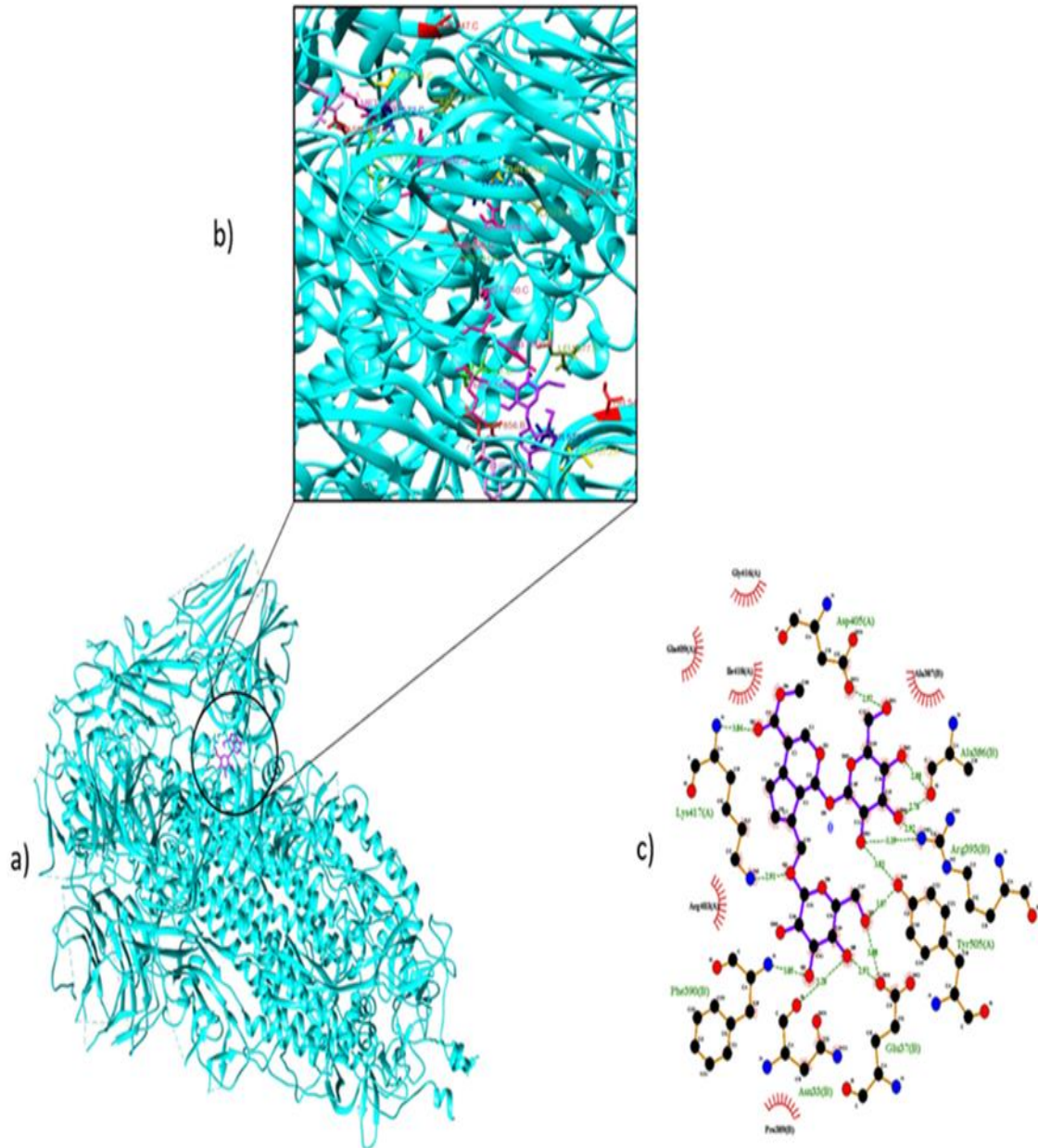
Fonte: A autora, 2023.

Figura 06: Complexo Genameside D com o Sítio de interação Spike/ECA2. a) Acoplamento do composto Genameside D (laranja) com a receptor3 (lilás e rosa). b) Sítio de interação do complexo. c) Interações com os aminoácidos por ligação de hidrogênio (verde) e por interações hidrofóbicas (vermelho).



Fonte: A autora, 2023.

Figura 07: Complexo Shanzhiside com a proteína Spike. a) Acoplamento do composto Shanzhiside (lilás) com a proteína Spike (azul). b) Sítio de interação do complexo. c) Interações com os aminoácidos por ligação de hidrogênio (verde) e por interações hidrofóbicas (vermelho).



Fonte: Autora, 2023.

Entre os 13 melhores resultados descritos na Tabela 02, 11 compostos obtiveram energia e em maior quantidade em interação com a proteína Spike. A proteína Spike, antígeno primário encontrado na superfície viral, forma homotrímeros que interagem com a enzima conversora

de angiotensina 2 (ECA2) (SHANG et al., 2020b). A ECA2 é uma proteína transmembrana encontrada em diversas células do corpo humano, em especial nos pneumócitos tipo II, o que explica a alta sensibilidade dos pulmões ao vírus (KUBA et al., 2005; VERDECCHIA et al., 2020). O processo de ancoragem com a proteína M^{PRO} obteve um bom resultado com um ligante, mas não foi possível obter um bom resultado com a proteína ECA2, enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). E por fim, obteve-se um resultado do acoplamento com o complexo Spike/ECA2.

Tabela 03: Docagem molecular dos medicamentos aprovados pela Anvisa.

FÁRMACO	CID	ECA2	M ^{PRO}	RECEPTOR	SPIKE
Remdesivir	121304016	-7.3	-7.9	-7.6	-7.5
Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir)	155903259	-7.1	-7.6	-7.0	-7.3
Molnupiravir	145996610	-7.2	-6.7	-6.8	-7.9
Baricitinibe	44205240	-6.8	-7.9	-7.8	-8.0

Fonte: Autora, 2023.

Os medicamentos aprovados pela Anvisa que são eficazes na redução de taxas de mortalidade e hospitalização com pacientes infectados pela COVID-19, são Remdesivir, Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir), Molnupiravir, Baricitinibe. O Remdesivir é um medicamento que mostra resultados terapêuticos e promissores contra a COVID-19, devido à sua ação antiviral de amplo espectro, incluindo alguns vírus, de RNA (BEISEL JH, et al., 2020; CAO YC, et al., 2020). Remdesivir obteve um melhor resultado de $-7.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ com a proteína ECA2, nos resultados obtidos com os compostos do jenipapo o Genameside D possui a mesma energia de $-7.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$

O medicamento Paxlovid é um antiviral inibidor de protease SARS-CoV-2 desenvolvido pela Pfizer e é especificamente fabricado para ser usado por via oral e com potencial terapêutico (PFIZER, 2021). Paxlovid obteve um melhor resultado com a proteína M^{PRO} de $-7.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$, o composto Genameside D do jenipapo teve uma interação maior com a proteína M^{PRO} de $-7.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$, no entanto, o composto Genameside D do jenipapo demonstrou uma melhor energia de interação com a proteína M^{PRO} de $-7.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Molnupiravir foi descoberto em 2013 com o intuito de combater o vírus da encefalite equina venezuelana através de um medicamento antiviral oral e antes da pandemia de COVID-19 ele estava em estudo pré-clínico para o tratamento da gripe sazonal, com o rápido avanço da COVID-19 os estudos se iniciou para o combate ao novo coronavírus com o molnupiravir, que

teve seu uso emergencial aprovado no dia 4 de maio de 2022. Este fármaco impede a replicação do vírus no organismo, diminuindo o processo de infecção. (TIAN et al., 2022 e ANVISA, 2021).

Este fármaco obteve um resultado de $-7.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ com a proteína Spike, já na planta *Genipa americana* foi obtido 11 compostos com valores maiores que $-7.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$, eles são Shanzhiside com resultado de $-9.1 \text{ kcal.mol}^{-1}$, Quercetina com $-9.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, Genameside B e C com $-8.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$, Ácido Geniposideo e Gardenoside com $-8.7 \text{ kcal.mol}^{-1}$, Genipin gentiobioside e Geniposide com $-8.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$, Genamesideo A com $-8.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$, Tarennoside e Stigmasterol com $-8.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

O fármaco Baricitinibe é indicado para pacientes com COVID-19 que precisam de oxigênio por cateter nasal ou máscara de oxigênio, é também um inibidor seletivo e reversível das enzimas quinases (JAKs) (ANVISA, 2021). Baricitinibe teve um bom resultado de -8.0 com a proteína Spike, já com os compostos do jenipapo foi obtido 9 com valores maiores que $-8.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, eles são Shanzhiside com resultado de $-9.1 \text{ kcal.mol}^{-1}$, Quercetina com $-9.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, Genameside B e Genameside C com $-8.8 \text{ kcal.mol}^{-1}$, Ácido Geniposideo e Gardenoside com $-8.7 \text{ kcal.mol}^{-1}$, Genipin gentiobioside e Geniposide com $-8.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$, Genamesideo A com $-8.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No presente estudo, dentre os 58 compostos da espécie *G. americana* 13 apresentaram boas interações com os alvos moleculares do SARS-CoV-2 sendo eles: Genamesideo A, Genamesideo B, Genamesideo C, Genamesideo D, Ácido Geniposideo, Geniposide, Genipin gentibioside, Gardenoside, Tarennosideo, Shanzhiside, Quercetina e Estigmasterol podendo identificar seu potencial na atividade antiviral. No estudo *in-silico* por meio do processo de acoplamento molecular, em busca de identificar inibidores virais eficazes contra a doença do covid-19, muitos compostos da espécie se mostraram promissores com seus respectivos valores menores que $-7.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Com isso, para uma descoberta de potenciais inibidores terapêuticos será necessário um estudo mais amplo na pesquisa para que sejam usados no tratamento contra a COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADHIKARI, S. P. et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. **Infectious Diseases of Poverty**, v. 9, n. 1, p. 29, 2020.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos para o coronavírus. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos>. Acesso em 02 jun. 2023.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Remdesivir: medicamento para tratamento da COVID-19. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos/remdesivir>. Acesso em: 04 jun. 20

ALMOG, J.; COHEN, Y.; AZOURY, M.; HAHN, T. Genipin - a novel fingerprint reagent with colorimetric and fluorogenic activity. *Journal of Forensic Sciences*, v. 49, n. 2, p. 255-257, 2004.

ALVES, J. S. F. Estudo químico e biológico de *Genipa americana L.* (Jenipapo). Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, Natal - RN, p. 96, 2014.

ANDERSEN, K.G. et al. The Proximal Origin of SARS-CoV-2. *ARTIC Network*, 17 Feb. 2020. Disponível em: <<http://virological.org/t/the-proximal-origin-of-sars-cov-2/398>>. Acesso em: 04 Junho 2023.

ANDREI, C. C. et al. Da Química Medicinal á química combinatória e a modelagem molecular-um curso prático. Barueri: Editora Manoele, 2003.

BARROS, R. O. et al. Interaction of drug candidates with various SARS-CoV-2 receptors: An in silico study to combat COVID-19. **Journal of Proteome Research**, v. 19, n. 11, p. 4567-4575, 2020.

BASTOS, R. S.; SOUSA, C. S.; OLIVEIRA, J. S.; DA SILVA, M. H. V.; LIMA, F. D. A.;

BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry.III. The role of exact exchange. *Journal of Chemical Physics*, v. 98, p. 5648-5652, 1993.

BEIGEL, J. H., et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 -Preliminary Report. **N Engl J Med**, v. 383, p. 1813-1826, 2020.

BEIGEL, J. H., et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 -Preliminary Report. *N Engl Journal of Medicine*, v. 383, p. 1813-1826, 2020.

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 Research*. v.28, p.235-242, 2000.

BERNARD, P. et al. Ethnopharmacology and bioinformatic combination for leads discovery: application to phospholipase A (2) inhibitors. *Phytochemistry*, v. 58, pp. 865–874, 2001.

BOOPATHI, S.; POMA, A. B.; KOLANDAIVEL, P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, p. 1-10, 2020.

BOSCH, B. J. et al. A proteína spike do coronavírus é uma proteína de fusão viral classe I: caracterização estrutural e funcional do complexo central de fusão. **J Virol**, v. 77, p. 8801–8811, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. –Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 148 p.

CAO, Y. C., et al. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. *Travel Med Infect Dis*, v. 35, p. 101647, 2020.

CARMO, G. M.; ORTEGAL, G. H. P. C.; SANTANA, I. F.; XAVIER, I. R.; PEREIRA, Y. A.; VILHENA, C. T. Fitoterapia como coadjuvante no tratamento dos distúrbios de depressão, ansiedade e stress. **Revista Educação em Saúde**, v. 7, n. 2, p. 12-16, 2019.

CUI, J., LI, F., SHI, Z. L. Origem e evolução dos coronavírus patogênicos. **A natureza analisa Microbiologia**, v. 17, n. 3, p. 181-192, 2019. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9

CUI, L., et al. A proteína nucleocapsídeo dos coronavírus atua como supressor viral do silenciamento de RNA em células de mamíferos. **Jornal de Virologia**, v. 89, n. 17, p. 9029-9043, 2015. DOI: 10.1128/JVI.01331-15

CZELUSNIAK, K. E. et al. Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão considerando *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schulyz Bip. ex Baker. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 14, p 400-409, 2012.

CZELUSNIAK, K. E.; BROCCO, A.; PEREIRA, D. F.; FREITAS, G. B. L. Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão considerando *Mikania glomerata* Sprengel e *Mikania laevigata* Schulyz Bip. ex Baker. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, v. 14, p 400-409, 2012.

DA SILVA, A. P.; DE LIMA, C. L. C.; VIEITES, Rogério Lopes. Caracterização química e física do jenipapo (*Genipa americana* L.) armazenado. *Scientia Agricola*, v. 55, n. 1, p. 29-34, 1998.

DELPINO, M. V., QUARLERI, J. SARS-CoV-2 pathogenesis: imbalance in the renin-angiotensin system favors lung fibrosis. **Front Cell Infect Microbiol.**, v. 10, p. 310-340, 2020.

DELPRETE, P. G., SMITH, L. .B., KLEIN, R. M. Rubiáceas: Flora Ilustrada Catarinense 2nd ed. A. Reis, ed., Santa Catarina, 2005.

DENNINGTON, R. D.; KEITH, T. A.; MILLAN, J. M. GaussView, v. 5.0.8, Semicchem, Inc.:Shawnee KS, 2008.

EHLERS, M. R., et al. A sequência N-terminal única da enzima conversora de angiotensina testicular é fortemente O-glicosilada e não essencial para atividade ou estabilidade. **Bioquim. Biophys. Res. Commun.**, v. 183, p. 199–205, 1992.

EPSTEIN, L. Cultivo e aproveitamento do jenipapo. **Bahia Agrícola**, v. 4, n. 3, p. 23-24, 2001.

- FEHR, A. R.; PERLMAN, S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. In: Coronaviruses. Humana Press, New York, NY, 2015. p. 1-23.
- FORMICA, J. V., REGELSON, W. Review of biology of quercetin and related bioflavonoids. **Food Chemical Toxicology**, v. 33, p. 1061-1080, 1995.
- FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G.E.; ROBB, M.A.; CHEESEMAN, J. R et al. Sonnenberg, et al., Gaussian 16 Revision B.01, 2016.
- FURTADO, S. K., 2006. Alternativas fitoterápicas para o controle da verminose ovina no estado do Paraná: testes in vitro e in vivo. Universidade Federal do Paraná
- GASTEIGER, J. Solved and Unsolved Problems of Chemoinformatics. *Mol. Infotm.*, v. 33, n. 6-7, p. 454-457, 2014.
- GASTEIGER, J.; MARSILI, M. Iterative partial equalization of orbital electronegativity-a rapid access to atomic charges. *Tetrahedron*, v. 36, n. 22, p.3219-3228, 1980.
- GATEIGER, J. The central role of chemo informtics. *Chemometric and Intelligent Laboratory Systems*, v. 82, n. 1-2, 200-209, 2006.
- GOODSELL D. S. Acoplamento computacional de complexos biomoleculares com o AutoDock. Em: Golemis E. A., Adams P. D., editores. Interações proteína-proteína: um manual de clonagem molecular. 2ª ed. Nova Iorque: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2005.
- GOODSELL, D. S.; MORRIS, G. M.; OLSON, A. J. Automated docking of flexible ligands: applications of AutoDock. *Journal of Molecular Recognition*, v. 9, n. 1, p. 1-5, 1996.
- JESUS, A. S. de. Quimiodiversidade e bioatividade do óleo essencial e extrato de folhas de *Genipa americana* L. a *Aceria guerreronis* (Acari: Eriophyidae). Tese de Doutorado em Agricultura e Biodiversidade. Área de concentração: Agricultura e Biodiversidade - Programa de Pós-graduação em Agricultura e Biodiversidade da Universidade Federal do Sergipe – UFS, São Cristóvão - SE, p.30, 2019.
- KITCHEN, D. B. et al. Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Design Strategies. Vol. 20, 2015.
- KNEKT, P. et al. Dietary flavonoids and the risk of lung cancer and a other malignant neoplasms. *Am. J. Epidemiol., Baltimore*, v. 146, p. 223-230, 1997.
- LIPSITCH, M., SWERDLOW, D. L., FINELLI, L. Defining the Epidemiology of Covid-19 – Studies Needed. **New England Journal of Medicine**, v. 382, p. 1194-1196, Mar. 2020. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp2002125>.
- MCLNTOSH, K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology and prevention. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>>. Acesso em: 04 junho 2023.
- MENG, X. Y. et al. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. **Current Computer-Aided Drug Design**, v. 7, n. 2, p. 146-157.
- MONTE, L. M. do, et al. Complicações atípicas e características clínico-epidemiológicas do COVID-19: uma revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, n. 46, 2020.

- MORRIS, G. M. et al. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *Journal of computational chemistry*, v.19, n. 14, p. 1639-1662, 1998.
- MORRIS, G. M.; HUEY, R.; OLSON, A. J. Using autodock for ligand-receptor docking. *Current protocols in bioinformatics*, v. 24, n. 1, p. 8.14. 1-8.14. 40, 2008.
- MORS, W. B., RIZZINI, C. T., PEREIRA, N. A. *Medicinal Plants of Brazil* R. A. Algonac: DeFillipps, ed., 2000.
- MUNTHA, P. Drug Discovery & Development-A Review. Res. & Rev.: **J. Pharm. Pharmaceut. Sci.**, v. 5, p. 135-142, 2016.
- NAICKER, S., et al. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney international*, v. 97, n. 5, p. 824–828, 2020.
- NASCIMENTO, F. G. Avaliação qualitativa e quantitativa por CLAE de iridóides na *Allamanda schottii*. Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), 2008.
- NUNES-PINHEIRO, D. C. S.; LEITE, A. K. R. M.; FARIAS, V. M.; BRAGA, L. T.; LOPES, C. A. P. Atividade Imunomoduladora das plantas medicinais: perspectivas em medicina veterinária. **Ciência Animal**, v. 13, n.1, p. 23-32, 2003.
- OLIVEIRA, A.; NITSCHKE, C. A protease principal de SARS-CoV-2 como alvo da droga. **Chem.**, v. 30, p. 127377, 2020a.
- OLIVEIRA, A.; PEREIRA, D.; SOL, X.; RIBEIRO, A.; RIBEIRO, C.; OLIVEIRA, L.; HILGENFELD, R. Estrutura cristalina da protease principal de SARS-CoV-2 fornece uma base para o projeto de inibidores melhorados de α -cetoamida. **Ciência**, v. 368, p. 409-412, 2020b.
- OLIVEIRA, J.; OLIVEIRA, A.; OLIVEIRA, C.; OLIVEIRA, G.; OLIVEIRA, A.; OLIVEIRA, A.; LI, F. Mecanismos de entrada da pilha de SARS-CoV-2. **Proc**, v. 117, p. 11727–11734, 2020c.
- OLIVEIRA, M.; OLIVEIRA, J.; OLIVEIRA, A.; OLIVEIRA, A.; OLIVEIRA, J.-C.; OLIVEIRA, J.A.; OLIVEIRA, M.K.; CONCESSÃO, M.B.; OUDIT, G.Y. Enzima conversora de angiotensina 2: receptor SARS-CoV-2 e regulador do sistema renina-angiotensina: celebrando o 20º aniversário da descoberta de ACE2. **Circ**, v. 126, p. 1456-1474, 2020d.
- OLIVEIRA, R.; OLIVEIRA, A.; OLIVEIRA, A.; OLIVEIRA, L.; OLIVEIRA, A.; ZHOU, Q. Base estrutural para o reconhecimento de SARS-CoV-2 por ACE humano de comprimento total. **Ciência**, v. 367, p. 1444-1448, 2020e.
- OLIVEIRA, W.; OLIVEIRA, A.; OLIVEIRA, J.M.; OLIVEIRA, A.; OLIVEIRA, J.; OLIVEIRA, A.; OLIVEIRA, A.; PEREIRA, Z.; PEREIRA, J.; OLIVEIRA, F.; et al. Estrutura-projeto baseado de candidatos a drogas antivirais visando a protease principal SARS-CoV-2. **Ciência**, v. 368, p. 1331-1335, 2020f.
- OLIVEIRA, W.; OLIVEIRA, L.; OLIVEIRA, A.; RIBEIRO, J.; OLIVEIRA, D.; OLIVEIRA, A.; OLIVEIRA, A.; DU, L. Caracterização do domínio receptor-binding (RBD) do novo coronavirus 2019: implicação para o desenvolvimento da proteína RBD como um inibidor da ligação viral e vacina. **Celular. Mol.**, v. 17, p. 613-620, 2020g.
- OPREA, T. I. Chemo informatics and the quest for Leads in Drug Discovery. In: Gateiger, J. (Ed). *Handbook of Chemo informatics*. Weinheim: Wiley- VCH, 1509-1531, 2003.

OPREA, T. I.; MATTHE, H. Integrating Virtual Screening in lead Discovery. *Current Opinion in Chemical Biology*, n.4, 349-358, 2004.

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. *Journal of Computational Chemistry*, v.25, p.1605-1612, 2004.

Pfizer's novel COVID-19 oral antiviral treatment candidate reduced risk of hospitalization or death by 89% in interim analysis of phase 2/3 EPIC-HR study. 2021. Disponível em: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-novel-covid-19-oral-antiviral-treatment-candidate>. Acesso em: 04 de junho d 2023.

PINTO, Alice B. et al. Constituintes voláteis do headspace e solução aquosa de frutas jenipapo (*Genipa americana*) isoladas pelo método de extração de fase sólida. *Revista de sabores e fragrâncias*, v. 21, n. 3, p. 488-491, 2006.

RAMOS, R. M. et al. Interaction of wild type, G68R and L125M isoforms of the arylamine-Nacetyltransferase from *Mycobacterium tuberculosis* with isoniazid: a computational study on a new possible mechanism of resistance. *Journal of molecular modeling*, v. 18, n. 9, p. 4013-4024, 2012.

ROCHA, J. A. et al. Computational quantum chemistry, molecular docking, and ADMET predictions of imidazole alkaloids of *Pilocarpus microphyllus* with schistosomicidal properties. *PloS one*, v. 13, n. 6, p. e0198476, 2018.

ROCHA, J. A. Prospecção de Proteínas do Novo Coronavírus, COVID-19, e Potencial da Bioinformática na Busca de Novas Drogas Promissoras. *Cadernos de Prospecção – Salvador*, v. 13, n. 2, Edição Especial, p. 347-358, abril, 2020.

SANDRI, S. Jenipapo. Ficha da planta. **Globo Rural**, v.13, n.147, p. 60-63, 1998.

SHANG, H. et al. Presença Prolongada de RNA viral de SARS-Cov- 2 em amostras fecais. *The Lancet*. Março 19, 2020. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30083-2- Traduzido por Programa de Voluntariado Acadêmico da UFPR, in: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos-cientificos-covid-19>. Acesso em 04 junho 2023..

SILVA, L. M. P. Constituintes, perfil térmico e atividade anti-helmíntica de *Genipa americana* Linnaeus. Dissertação de Mestrado em Ciências 24 Farmacêuticas. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN, Natal - RN, p. 136, 2017.

SOLIS, F. J.; WETS, R. J.-B. Minimization by random search techniques. *Mathematics of operations research*, v. 6, n. 1, p. 19-30, 1981.

SOUZA, C.N. Características físicas, físico-químicas e químicas de três tipos de jenipapos (*Genipa americana* L .). Universidade Estadual de Santa Cruz, 2007.

SULIMOV, A. V. et al. New Generation of Docking Programs: Supercomputer Validation of Force Fields and Quantum-Chemical Methods for Docking. **J. Mol. Graph. Model.**, v. 78, p. 139-147, 2017.

SULIMOV, A. V.; KUTOV, D.C.; KATKOVA, E. V.; LLIN, L. S.; SULIMOV, V. B. New Generation of Docking Programs: Supercomputer Validation of Force Fields and Quantum-Chemical Methods for Docking. *J. Mol. Graph. Model.*, v. 78, p. 139-147, 2017.

- TAI, M. Z. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, abr 2020. Disponível em: < <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8> >. Acesso em: 23 mai 2023.
- TAYLOR, R. D. et al. A review of protein-small molecule docking methods. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, v. 16, n. 3, p. 151-166, 2002.
- TIAN, L. et al. Molnupiravir and Its Antiviral Activity Against COVID-19. **Front Immunol**, v. 13, 2022.
- TON, AT et al. Rapid identification of potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease by deep docking of 1.3 billion compounds. *Molecular informatics*, 2020.
- WATANABE, Y., et al. Análise de glicano site-specific da espícula SARS-CoV-2. **Ciência**. p. 369:330–3, 2020.
- WHO. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause –China. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>>. Acesso em: 21 de agosto de 2022.
- XAVIER, M.; XAVIER, A. T. T. N. Jenipapo: uma espécie indígena para reflorestar. **Cerrado**, v.8, n. 34, p. 20-23, 1976.
- XIAO, W. et al. Chemistry and bioactivity of *Gardenia jasminoides*. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 25, n. 1, pp. 43–61, 2016.
- ZHANG, H., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARSCoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. **Intensive Care Med.**, v. 46, n. 4, p. 586-590, 2020.