



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO – UFMA

CENTRO DE CIÊNCIAS DE SÃO BERNARDO – CCSB

CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS NATURAIS/QUÍMICA

HELLEN CRIS ARAÚJO SOUZA

**ESTUDO *IN SILICO* COM O PROCESSO DE DOCAGEM MOLECULAR DO
POTENCIAL FARMACOLÓGICO DA *Moringa oleifera* Lam. MORINGACEAE
CONTRA OS ALVOS DO SARS-COV-2**

São Bernardo – MA

2023

HELLEN CRIS ARAÚJO SOUZA

**ESTUDO *IN SILICO* COM O PROCESSO DE DOCAGEM MOLECULAR DO
POTENCIAL FARMACOLÓGICO DA *Moringa oleifera* Lam. MORINGACEAE
CONTRA OS ALVOS DO SARS-COV-2**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada 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

Souza, Hellen Cris Araújo.

Estudo in silico com o processo de docagem molecular do potencial farmacológico da Moringa oleífera Lam.

Moringaceae contra os alvos do SARS-COV-2 / Hellen Cris Araújo Souza. - 2023.

52 f.

Orientador(a): Jefferson Almeida Rocha.

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

1. Atividade antiviral. 2. COVID-19. 3. Moringa oleífera. 4. Química computacional. 5. Química medicinal. I. Rocha, Jefferson Almeida. II. Título.

HELLEN CRIS ARAÚJO SOUZA

**ESTUDO *IN SILICO* COM O PROCESSO DE DOCAGEM MOLECULAR DO
POTENCIAL FARMACOLÓGICO DA *Moringa oleifera* Lam. MORINGACEAE
CONTRA OS ALVOS DO SARS-COV-2**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentada 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 aprovada em: 26 / 06 / 2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jefferson Almeida Rocha (orientador)

Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Profa. Me. Cleiane Dias Lima

Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAR

Profa. Me. Mery Jouse de Almeida Holanda

Universidade Federal do Maranhão – UFMA

O Senhor é a minha rocha, a minha fortaleza e o meu libertador; o meu Deus é o meu rochedo, em quem me refugio.

(Salmos 18:2)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, eu agradeço a Deus, que me possibilitou a chegar neste momento, pela coragem sabedoria e ânimo, que sempre esteve comigo e nunca me abandonou em momentos difíceis, por guiar e iluminar meus passos em cada caminho que percorro, por me sustentar nessa longa caminhada, e por ser minha força em todos os momentos em que eu fraquejei, obrigada Pai pela minha vida.

Sou grata a minha família por ser minha base, incentivo e exemplo, agradeço imensamente a minha mãe Elidiane Santos Araújo pelo apoio, motivação, força, amor e confiança depositados em mim, ao meu pai Carlos Domingos Souza por ser meu exemplo de pai e de pessoa em que sempre busca fazer as coisas corretamente independentemente da situação, e ao meu irmão Maycon Douglas Araújo Souza pelo apoio, dedicação, confiança, companheirismo e ajuda em todos os momentos em que precisei.

Sou extremamente grata a todos os meus professores da graduação que passaram por minha vida durante e por cada ensinamento nesta trajetória. Minha gratidão ao meu orientador Dr. Jefferson Almeida Rocha pela confiança depositada em mim e pela oportunidade de me tornar membro do grupo QUIMEBIO.

Não poderia deixar de agradecer a todos os colegas de curso, que direta ou indiretamente colaboraram na minha jornada acadêmica, todos os mencionados fizeram parte do meu percurso, deixo um profundo agradecimento porque cada um teve um papel determinante nesta etapa da minha vida.

À Universidade Federal do Maranhão – UFMA e ao Grupo de pesquisa em Química Medicinal e Biotecnologia - QUIMEBIO

RESUMO

Em dezembro de 2019 uma nova doença respiratória foi identificada em Wuham na China. Essa doença, é causada pelo novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), este agente etiológico possui alta taxa de contágio e é responsável pelo surto da pneumonia viral aguda. Nos últimos anos tem-se ampliado o uso de plantas medicinais no tratamento de diversas enfermidades, isso porque, vem ganhando grande credibilidade em decorrência das importantes pesquisas farmacêuticas. Este estudo teve como objetivo identificar potenciais compostos antivirais da *Moringa oleífera* Lam. contra o SARS-COV-2. Na metodologia utilizada foi realizada a seleção dos constituintes químicos das folhas, flores, frutos e sementes da *M. oleífera* adquiridas na base de dados Pubchem e a retirada das proteínas do SARS-COV-2 (6VXX, 6LU7, 1R42) do banco de dados do Protein Data Bank (PDB). As docagens foram realizadas utilizando o programa Autodock Tools 1.5.6, e o Autodock Vina na obtenção do cálculo, foi usado o LigPlus na obtenção dos aminoácidos, e o software Chimera v.13.1 para a obtenção das estruturas em 3D. Foram realizadas no total 244 docagens moleculares, testando 61 ligantes com quatro receptores do SARS-COV-2. Sendo considerados os melhores resultados os que obtiveram energia de ligação menores que $-7.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$, com um total de 22 moléculas, visto que os três melhores resultados foram os compostos ácido elágico com energia de $-9.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$, rutina $-9.1 \text{ kcal.mol}^{-1}$, miricetina $-9.1 \text{ kcal.mol}^{-1}$, em interação com a proteína Spike. Compostos como o ácido elágico, rutina e a miricetina demonstraram resultados satisfatório de inibição de alvos do SARS-COV-2, e os promissores fármacos contra a doença COVID-19. No entanto, a realização de outros estudos como *in vitro*, *in vivo* e testes clínicos são necessários para a confirmação da atividade antiviral desses compostos.

Palavras Chaves: Atividade antiviral. COVID-19. *Moringa oleífera*. Química computacional. Química medicinal.

ABSTRACT

In December 2019 a new respiratory disease was identified in Wuham in China. This disease is caused by the new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), this etiological agent has a high contagion rate and is responsible for the outbreak of acute viral pneumonia. In recent years, the use of medicinal plants in the treatment of various diseases has increased, because they have gained great credibility as a result of important pharmaceutical research. This study aimed to identify potential antiviral compounds from *Moringa oleifera* Lam. against SARS-COV-2. In the methodology used, the selection of the chemical constituents of the leaves, flowers, fruits and seeds of *M. oleifera* acquired in the Pubchem database and the withdrawal of the SARS-COV-2 proteins (6VXX, 6LU7, 1R42) from the database from the Protein Data Bank (PDB). The dockings were performed using the Autodock Tools 1.5.6 program, and Autodock Vina to obtain the calculation, LigPlus was used to obtain the amino acids, and the Chimera v.13.1 software to obtain the 3D structures. A total of 244 molecular dockings were performed, testing 61 ligands with four SARS-COV-2 receptors. Considering the best results those who obtained binding energy lower than $-7.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$, with a total of 22 molecules, since the three best results were the ellagic acid compounds with energy of $-9.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$, rutin $-9.1 \text{ kcal.mol}^{-1}$, myricetin $-9.1 \text{ kcal.mol}^{-1}$, in interaction with the Spike protein. Compounds such as ellagic acid, rutin and myricetin have shown satisfactory results in inhibiting SARS-COV-2 targets, and promising drugs against the COVID-19 disease. However, further studies such as in vitro, in vivo and clinical tests are necessary to confirm the antiviral activity of these compounds.

Keywords: Antiviral activity. COVID-19. *Moringa oleífera*. Computational chemistry. Medicinal chemistry.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01: <i>Moringa oleífera</i> . (A) Folhas, (B) Frutos. (C) Sementes.	21
Figura 02: Acoplamento molecular do ligante ácido elágico (vermelho) com a proteína Spike obtendo energia livre de ligação de $-9.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$. a) Sítio de interação do complexo proteína-ligante. b) Conformação 3D do local da ligação do ácido elágico com a proteína Spike (S). c) Esquema 2D mostrando as ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas	27
Figura 03: Resultados das 244 docagens moleculares	29
Figura 04: Melhores interação moleculares	33
Figura 05: Estruturas bidimensional das moléculas que apresentaram os melhores resultados na interação molecular.....	34
Figura 06: Acoplamento molecular do ligante rutina (laranja) com a proteína ECA2 obtendo energia livre de ligação de $-8.2 \text{ kcal.mol}^{-1}$. a) Sítio de interação do complexo proteína-ligante. b) Conformação 3D do local da ligação do rutina com a proteína ECA2. c) Esquema 2D mostrando as ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas.....	36
Figura 07: Acoplamento molecular do ligante isoquercetrina (amarelo) com a proteína M ^{pro} obtendo energia livre de ligação de $-8.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$. a) Sítio de interação do complexo proteína-ligante. b) Conformação 3D do local da ligação do isoquercetrina com a proteína M ^{pro} . c) Esquema 2D mostrando as ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas	37
Figura 08: Acoplamento molecular do ligante luteína (verde) com o complexo Spike/ ECA2 obtendo energia livre de ligação de $-8.7 \text{ kcal.mol}^{-1}$. a) Sítio de interação do complexo proteína-ligante. b) Conformação 3D do local da ligação do luteína com o complexo Spike/ ECA2. c) Esquema 2D mostrando as ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas.	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 01: Resultados das 244 docagens realizadas com a interação de 61 ligantes com os 4 receptores (Spike, M ^{pro} , ECA2 e o complexo Spike/ECA2)	25
Tabela 02: Parâmetros de afinidade molecular dos constituintes químicos (ligantes) da espécie <i>M. oleifera</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 kcal.mol ⁻¹	30
Tabela 03: Docagem molecular dos medicamentos aprovados pela Anvisa contra o COVID-19	39

LISTA DE SIGLAS

ADT – Autodock Tools

COVID-19 – Doença do coronavírus 2019

COVs – Coronavírus

ECA2 – Enzima Conversora de Angiotensina 2

MERS-COV – Síndrome Respiratória do Oriente Médio de Coronavírus

M^{PRO} – Proteína Principal

OMS – Organização Mundial da Saúde

PDB – Protein Data Bank

RNA – Ácido Ribonucleico

SARS-COV – Síndrome Respiratória Aguda Grave de Coronavírus

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

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL	14
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	15
3.1 SARS-COV-2	15
3.2 ESTRUTURA DO VIRUS	17
3.3 ALVOS DO SARS-COV-2	18
3.4 PLANTA MEDICINAL MORINGA OLEIFERA LAM	20
3.5 DOCAGEM MOLECULAR	22
4 METODOLOGIA.....	24
4.1 SELEÇÃO DOS LIGANTES	24
4.2 DOCAGEM MOLECULAR	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	25
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
REFERÊNCIAS	43

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 uma nova doença respiratória foi identificada em Wuham na China. Essa doença, é causada pelo novo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) (WU et al., 2020), este agente etiológico possui alta taxa de contágio e é responsável pelo surto da pneumonia viral aguda. O SARS-CoV-2 é um β -coronavírus de RNA não segmentado e de sentido positivo de subgênero e já foram identificados anteriormente sete tipos de coronavírus (ZHU et al., 2020).

Nos últimos anos tem-se ampliado o uso de plantas medicinais no tratamento de diversas enfermidades, isso porque, vem ganhando grande credibilidade em decorrência das importantes pesquisas farmacêuticas (AHMAD; BEG, 2000; PATRA et al., 2013). Destacamos o gênero *Moringa*, único representante da família Moringaceae, é constituído por quatorze espécies amplamente distribuídas nas regiões tropicais do planeta (ANWAR et al., 2007; GASSENSCHMIDT et al., 1995). Dentre as espécies descritas para o gênero, destaca-se a *Moringa oleifera* Lam. No Brasil, a moringa foi introduzida como planta ornamental por volta de 1950 (MATOS, 2002) e desde então, tem sido amplamente cultivada devido ao seu alto valor alimentício, principalmente das folhas, ricas em caroteno, ácido ascórbico e ferro (BEZERRA et al., 2004; MAKKAR; BECKER, 1996).

Todas as partes da *M. oleifera* são tradicionalmente usadas para diferentes fins, mas as folhas são as mais utilizadas. Além disso, podem ser consumidas diretamente cruas e secas ou em forma de infusão aquosa, para tratar várias doenças, incluindo malária, febre tifóide, parasitoses, artrite, inchaço, doenças da pele, hipertensão e diabetes. Elas também são usadas para provocar lactação e melhorar o sistema imunológico. Além da *M. oleifera* ser caracterizada por ter uma alta concentração de proteínas, vitaminas, minerais, β -caroteno, e metabólitos secundários com propriedades antioxidantes, incluindo glucosinolatos, flavonoides e ácidos fenólicos, os quais têm efeitos contra doenças crônicas (JAISWAL, 2009; WATERMAN, 2014), essa planta é facilmente encontrada em regiões tropicais e subtropicais.

Com o auxílio das técnicas computacionais utilizadas em bioinformática, os procedimentos desta área podem ser beneficiados, uma vez que esta vertente tecnológica possibilita a redução de tempo e custos financeiros, acelerando a obtenção dos resultados experimentais *in vitro* e *in vivo*, já que elas facilitam a organização dos dados e auxiliam na escolha dos alvos ou hipóteses a serem testados na bancada (GATEIGER, 2006; OPREA, 2003; OPREA; MATTHE, 2004, ROCHA et al., 2018). Contribuindo consideravelmente para o

desenvolvimento de soluções criativas e inteligentes em várias esferas prioritárias, como no desenvolvimento de novos medicamentos, vacinas e tratamentos.

Desta forma, descobrir uma terapêutica promissora torna-se prioridade, assim, a utilização de métodos computacionais é essencial para descobrir rapidamente compostos com afinidade molecular para as proteases do vírus SARS-CoV-2.

Estas propriedades atribuídas à *moringa* tem motivado o desenvolvimento de várias pesquisas, objetivando validar cientificamente o seu uso para os tratamentos destas patologias (ABE; OHTANI, 2013; LEONE et al., 2015; RAZIS; MUHAMMAD; SAIE, 2014). Variadas propriedades medicinais têm sido atribuídas à *moringa*, em quase todas as partes da árvore: raiz, casca, goma, folha, fruto (vagens) e flores. Atividades farmacológicas como, antialérgicos, antioxidante, imunomodulador, anti-inflamatório, anticancerígeno, antifúngico, antidiabéticos, antibacteriano e hepatoprotetor (PADAYACHEE; BAIJNATH, 2020).

Os compostos presentes na planta, são de fundamental importância para descobrir uma substância que venha a ter bons resultados contra a proteína viral do SARS-CoV-2, possibilitando assim um estudo mais aprofundado com essa planta com um alto poder medicinal. Com isso, possibilita o uso de ferramentas disponíveis no método computacional, o docking molecular desempenha funções que predizem a melhor orientação de acoplamento molecular entre o composto e a proteína-alvo (GUEDES, DE MAGALHÃES; DARDENNE, 2014).

Essa função permite elucidar o comportamento do composto no sítio ativo da proteína-chave de um patógeno, assim como visualizar as interações moleculares geradas pelo composto e a proteína (MENG et al., 2011). Essa ferramenta, também permite a realização de triagem virtual de drogas e caracterização das estruturas moleculares. Desta forma, é possível identificar compostos com potencial inibitório baseado nos mecanismos de ação em complexo com a estrutura cristalina da proteína Spike do SARS-CoV-2 (JIN et al., 2020).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar um estudo *in-silico* do potencial medicinal da *M. oleifera* contra o Sars-Cov-2.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Selecionar os ligantes de *M. oleifera*;
- Selecionar os alvos do SARS-COV-2 no banco de dados PDB (Protein Data Bank);
- Realizar cálculos de Docagem Molecular para obter o valor de energia de interação entre os alvos e os ligantes selecionados.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 SARS-COV-2

Antes de dezembro de 2019, havia conhecimento de seis cepas de coronavírus (CoVs) capazes de infectar humanos e causar doenças respiratórias. Entre elas estão os “alfa-CoVs HCoV-NL63 e HCoV-229E, e os betas-CoVs HCoV-OC43, HCoV-HKU1, síndrome respiratória aguda grave-Cov (SARS-COV-2)” que normalmente resultam em doenças respiratórias de graus leves a graves. No entanto, os coronavírus mais perigosos são o SARS-COV e o MERS-COV, os quais possuem a capacidade de infectar o trato respiratório inferior e desencadear uma condição respiratória grave em seres humanos (FEHR; PERLMAN, 2015).

Os coronavírus (CoVs) pertencem à família Coronaviridae e subfamília Coronavirinae, que constitui um agrupamento monofilético dentro da ordem Nidovirales. Esses vírus possuem um genoma de RNA de fita simples, sentido positivo, envolto por uma cápsula (KHALIL; KHALIL, 2020). A subfamília Orthocoronavirinae compreende quatro gêneros: Alphacoronavírus, Betacoronavírus, Gammacoronavírus e Deltacoronavirus. O SARS-COV e o SARS-COV-2, responsáveis pela síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e COVID-19, respectivamente, pertencem ao gênero Betacoronavirus (SCHOEMAN; FIELDING, 2019; VLASOVA et al., 2007).

É amplamente reconhecido que alguns CoVs afetam aves, morcegos, roedores e uma variedade de outros animais selvagens. Além disso, eles também podem infectar gado, resultando em grandes perdas econômicas (HASOKSUZ et al., 2007).

O coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-COV) e coronavírus da síndrome respiratória do oriente médio (MERS-COV) são vírus de origem zoonótica e causam doenças fatais. O SARS-CoV foi identificado como o patógeno causador dos surtos de síndrome respiratória aguda grave ocorridos em 2002 e 2003 na província de Guangdong, China enquanto o MERS-CoV foi o agente etiológico responsável por surtos graves de doenças respiratórias no Oriente Médio em 2012 (ZHU et al., 2020).

Em dezembro de 2019, um novo coronavírus foi descoberto, sendo o primeiro caso notificado na cidade de Hubei, na China, com vínculo a um mercado atacadista de frutos do mar em Wuhan (ZHU et al., 2020). Esse novo coronavírus, altamente patogênico e alta infectividade, foi denominado coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), e desde então se espalhou rapidamente pelo mundo (DONG et al., 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou esse surto como uma pandemia em 11 de março de 2020. Embora o SARS-COV-2 pareça ser mais transmissível que o SARS-

COV e o MERS-COV, a gravidade da doença é variável, podendo ser assintomática ou fatal, sendo a letalidade substancialmente menor em comparação com a SARS e a MERS (CHEN, 2020). SARS-CoV-2 causa a doença 2019 do coronavírus (COVID-19), que pode resultar em sintomas respiratórios graves, insuficiência pulmonar e rápida progressão (DONG et al, 2020).

Análises filogenéticas revelaram que o SARS-COV-2 pertence ao gênero betacoronavirus, assim como o coronavírus síndrome respiratória aguda grave coronavírus (SARS-CoV) e síndrome respiratória do Oriente Médio coronavírus (MERS-CoV), e apresenta uma sequência altamente similar ao SARS-CoV (YU et al., 2020; ZHU et al., 2020). O SARS-COV-2 apresenta 79% de similaridade de sequência com o SARS-COV (GORBALENYA et al., 2020).

O vírus SARS-COV-2 codifica um conjunto de proteínas estruturais, incluído a proteína de membrana, proteína do nucleocapsídeo, proteína do envelope e glicoproteína Spike, bem como proteínas não estruturais, a maioria das quais compõe o complexo de replicação e transcrição viral além de proteínas acessórias. As proteínas estruturais, juntamente com uma bicamada lipídica derivada do hospedeiro, formam partículas virais envelopadas, conhecidas como virions, que entregam o RNA genômico viral na célula. As proteínas acessórias, embora dispensáveis para replicação viral, frequentemente possuem atividades imunoevasivas (REDONDO et al., 2021; V'KOVSKI et al., 2021).

O tropismo do coronavírus é determinado principalmente pela glicoproteína Spike, que forma trímeros na superfície dos virions (HULSWIT et al., 2016). A proteína Spike é composta por duas subunidades: A subunidade S1 contém um domínio de ligação ao receptor (RBD) que se liga à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) do receptor de entrada do hospedeiro e a subunidade S2, que media a fusão da membrana viral e do hospedeiro (HUANG et al., 2020; ZHOU et al., 2020).

Essas duas subunidades são separadas pelo sítio S1–S2, contendo um motivo de clivagem de furina, que é clivado na célula produtora do vírus. Após a ligação à ECA2 na célula-alvo, a proteína Spike é clivada pela serinoprotease transmembrana TMPRSS2 no sítio S2 (HOFFMANN et al., 2020; LI et al., 2003). Essa clivagem ativa os trímeros da subunidade S2 para fundir as bicamadas lipídicas virais e do hospedeiro, liberando o complexo ribonucleoproteico viral na célula. Outra via de entrada possível para o vírus é o endossomo, onde as catépsinas podem clivar a proteína Spike, mas essa via não é eficientemente utilizada nas células epiteliais primárias (BEUMER et al., 2021; LAMERS et al., 2021; MYKITYN et al., 2021).

3.2 ESTRUTURA DO VÍRUS

A estrutura do coronavírus é composta por um genoma de RNA não segmentado de fita simples, polaridade positiva. O virion do coronavírus contém quatro proteínas estruturais principais: a proteína do nucleocapsídeo (N), a proteína transmembrana (M), a proteína do envelope (E) e a proteína Spike (S). Essas proteínas são essenciais para a formação de um partícula viral estruturalmente completa. (SCHOEMAN; FIELDING, 2019; MESTRES, 2006).

Pesquisas evidenciaram que certos coronavírus (CoVs) podem formar um virion infeccioso completo mesmo sem todas as proteínas estruturais essenciais, o que sugere a possibilidade de algumas dessas proteínas serem dispensáveis ou que esses CoVs possam codificar proteínas adicionais com funções sobrepostas que as compensam. Cada uma dessas proteínas, individualmente, desempenha um papel fundamental na estrutura da partícula viral, mas também está envolvida em outros estágios do ciclo de replicação viral (KUO; MESTRES, 2003; SIU et al., 2008).

A proteína S desempenha um papel crucial ao mediar a ligação do vírus aos receptores de superfícies presentes na célula hospedeira. Além disso, ela facilita a fusão entre as membranas viral e da célula hospedeira, viabilizando, dessa forma, a entrada do vírus na célula hospedeira (SIU et al., 2008). Em alguns CoVs, a expressão da proteína S na membrana celular também pode mediar a fusão entre células infectadas e células não infectadas adjacentes, resultando na formação de sincícios, ou seja, células gigantes multinucleadas. Essa estratégia tem sido proposta como um meio de permitir a disseminação direta do vírus entre as células, evitando a neutralização pelos anticorpos que normalmente combateriam o vírus (FEHR; PERLMAN, 2015).

Diferentemente das outras proteínas estruturais principais, a proteína do nucleocapsídeo (N) desempenha um papel fundamental na ligação ao genoma do RNA do coronavírus (CoV), formando o nucleocapsídeo (DE HAAN; ROTTIER, 2005). Embora o N esteja amplamente envolvido em processos relacionados ao genoma viral, também está envolvido em outros aspectos do ciclo de replicação do CoV e na resposta celular do hospedeiro à infecção viral (MCBRIDE; VAN ZYL; FIELDING, 2014). A localização do N na região do retículo endoplasmático (RE)-complexo de Golgi sugere sua função na montagem e brotamento viral (KLUMPERMAN, 1994). No entanto, estudos demonstraram que a expressão transitória de N aumenta significativamente a produção de partículas semelhantes a vírus (VLPs) em alguns CoVs, indicando que essa proteína pode não ser essencial para a formação do envelope, mas sim para

a formação completa do virion (BOSCARINO et al., 2008; RUCH; MACHAMER, 2018; SIU et al., 2008).

A proteína (M) é a proteína estrutural mais abundante e determina a forma do envelope viral (NEUMAN et al., 2011). Além disso, ela desempenha um papel central na montagem do coronavírus (CoV), interagindo com todas as outras principais proteínas estruturais dos coronavírus (MESTRES, 2006). As interações homotípicas entre as proteínas M são essenciais para a formação do envelope viral, mas isoladamente, não são suficientes para a formação completa do virion (NEUMAN et al., 2011). A interação entre a proteína Spike (s) e a proteína M é necessária para a retenção de S no compartimento intermediário entre o retículo endoplasmático (ER) e o complexo de Golgi (ERGIC/Golgi) e sua incorporação nos novos virions, embora não seja essencial para o processo de montagem (FEHR; PERLMAN, 2015; OPSTELTEN, et al., 1995).

A ligação da proteína M a proteína do nucleocapsídeo (N) estabiliza o nucleocapsídeo (complexo proteína-RNA N) e o núcleo interno dos virions, contribuindo para a conclusão da montagem viral (ESCORS et al., 2001; NARAYANAN et al., 2000). Em conjunto, as proteínas M e E compõem o envelope viral, e sua interação é suficiente para a produção e liberação de partículas semelhantes a vírus (VLPs) (CÓRSEGA; MACHAMER, 2000; MORTOLA; ROY, 2004).

A proteína E não é considerada como uma das principais proteínas estruturais, porém sua função ainda é enigmática. Durante o ciclo de replicação viral, a proteína E é expressa em abundância no interior da célula infectada, mas apenas uma pequena porção é incorporada ao envelope viral (VENKATAGOPALAN et al., 2015). A maior parte dessa proteína está localizada em locais intracelulares de tráfego, como o retículo endoplasmático (RE), o complexo de Golgi (ERGIC), onde desempenha um papel na montagem e liberação do coronavírus (CoV) (NIETO-TORRES et al., 2011). Estudos com CoVs recombinantes sem a proteína E mostraram títulos virais significativamente reduzidos, maturação viral comprometida ou geração inadequada de partículas virais viáveis, destacando a importância da proteína E na produção e maturação do vírus (ORTEGO et al., 2002; ORTEGO et al., 2007).

3.3 ALVOS DO SARS-COV-2

Após o surto de COVID-19, os cientistas chineses determinaram, prontamente, que o SARS-CoV-2 realiza a entrada na célula hospedeira por meio da Enzima Conversora de

Angiotensina Humana 2 ECA2 (HOFFMANN et al., 2020; ZHOU et al., 2013). A ECA2 é uma proteína de membrana tipo I presente no coração, pulmão, rim e intestino, e exerce o papel fisiológico primário de facilitar a maturação de angiotensina, que é um hormônio peptídico que controla a vasoconstrição e a pressão sanguínea (YAN et al., 2020; ZISMAN et al., 2003).

Durante a infecção do vírus o SARS-CoV-2 injeta seu genoma na célula por fusão da membrana plasmática ou por endossomos, sendo que em ambos, a proteína Spike (S) viral medeia a ligação à membrana da célula hospedeira através da proteína ECA2. Pela fusão da membrana, a proteína S é ativada por proteases celulares na proximidade do receptor (ECA2), e no outro caso, os vírus são absorvidos pelos endossomos e a cathepsina L ativa a proteína S no endossomo (HOFFMANN et al., 2020; XU et al., 2020). A forma de invasão viral que possui a menor probabilidade de desencadear uma resposta antiviral das células hospedeiras é a entrada por fusão com a membrana plasmática, sendo considerada a mais eficiente para o processo de replicação viral (WALLS et al., 2020; WANG et al., 2020).

As proteínas S ou Spike são glicoproteínas estruturais, que se projetam da superfície do vírus, é o ponto de ancoragem do vírus à célula hospedeira (TORTORICI; VEESLER, 2019), e são essenciais nas interações hospedeiro-vírus durante a entrada viral na célula hospedeira. A proteína S trimétrica do SARS-CoV-2 é clivada em duas subunidades, S1 e S2, por meio de proteases das células hospedeiras. A subunidade S1 desempenha o papel de se ligar ao receptor celular do hospedeiro, enquanto a subunidade S2 é envolvida na entrada viral, facilitando a fusão da membrana do vírus com a célula receptora (OU et al., 2020).

A subunidade S1 é composta por três componentes: o peptídeo sinal (SP), domínio N-terminal (NTD) responsável pelo reconhecimento do receptor de superfície celular e o domínio C-terminal (CTD) que impulsiona a fusão do envelope viral com a membrana celular. Esses componentes podem atuar como uma entidade de ligação ao receptor, também conhecido como domínio de ligação ao receptor (RBD). A subunidade S2 é composta por várias partes, incluindo o peptídeo de fusão (FP), um segundo sítio proteolítico (S2'), um peptídeo de fusão interno (IFP), domínio heptad repeat 1 (HR1), domínio heptad repeat 2 (HR2), domínio transmembranar (TM) e domínio fusão citoplasmático (CP) (COUTARD et al., 2020; FOLLIS et al., 2006).

A principal rota de acesso do SARS-CoV-2 às células ocorre através da interação da proteína Spike com o receptor ECA2 (enzima conversora de angiotensina-2) (LETKO, M., MARZI, A., MUNSTER, V. 2020). A ECA2 é uma glicoproteína de membrana expressa em vários tecidos, incluindo endotélio, rins, pulmões, coração, neurônios e outros tecidos. A função da ECA2 nos sistemas cardiovascular e imunológicos é crucial para manter a homeostase,

devido ao seu papel no Sistema Renina Angiotensina (TIKELLIS, C., THOMAS, M.C., 2011). A localização da ECA2 no organismo é considerada um fator determinante para a progressão da doença causada pelo vírus que visa este receptor (HAMMING, I. et al, 2004).

A protease principal do coronavírus (Mpró) é uma cisteína protease de aproximadamente 30 kDa, composta por três domínios. Essa protease é conservada em estrutura e função em todos os coronavírus conhecidos e desempenha um papel fundamental no processamento proteolítico das poliproteínas replicadas (pp1a e pp1ab) (FEHR; PERLMAN, 2015; LU; LU; DENISON, 1996; STOBART et al., 2013). O termo “protease principal” ou Mpró é utilizado devido à sua função crítica na expressão gênica do coronavírus e no processamento da replicase (ANAND et al., 2003).

Diversos estudos estão focados na busca por inibidores da M^{pro} do SARS-COV-2. A inibição dessa enzima tem o potencial de bloquear a replicação viral, tornando-a um alvo atrativo para o desenvolvimento de drogas antivirais contra coronavírus.

3.4 PLANTA MEDICINAL *M. oleifera*

As plantas desempenham diversos papéis de relevância para a humanidade, incluindo seu uso como alimento e tratamento de doenças. Na indústria farmacêutica, a maioria das drogas convencionais produzidas em larga escala deriva originalmente de componentes ativos encontrados em plantas. Ao longo do tempo, diversas plantas nativas e ervas têm sido utilizadas para a cura de enfermidades e o tratamento de lesões (OKWU; JOSIAH, 2006; SOFOWARA, 1993). As plantas tem recebido reconhecimento significativo, pois seus fitoquímicos apresentam potencial para a descoberta de novos medicamentos (AMOR, 2009; FALODUN; IMIEJE, 2013) Através de uma investigação rigorosa, muitos desses fitoquímicos tem demonstrado efeitos benéficos e propriedades medicinais (AMINU; ZAINAB, 2017).

Moringa oleifera (Figura 01) pertencente à família das Moringaceae é considerado um remédio eficaz para a desnutrição, por ser rica em nutrientes, devido a presença de vários fitoquímicos essenciais que estão presentes em todas as partes da planta (sementes, folhas, óleo, seiva, casca, raízes e flores) e que são utilizadas amplamente na medicina tradicional (OLIVEIRA; OLIVEIRA; CASAMATTA, 2013).

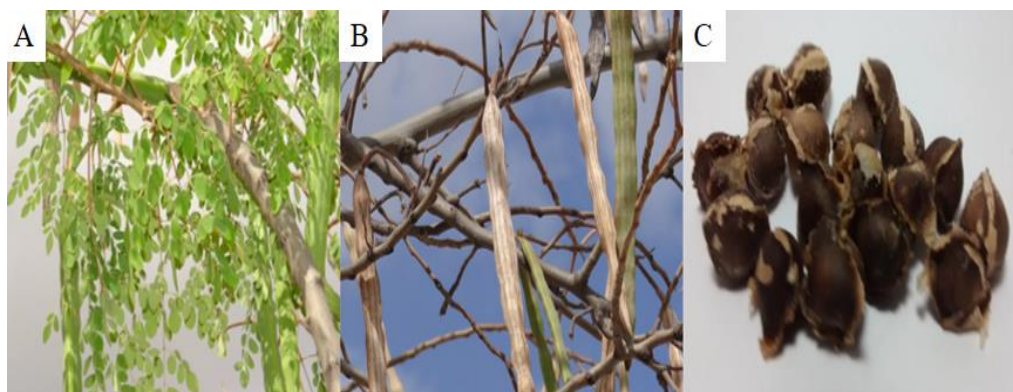
A espécie medicinal *Moringa*, como é referida geralmente na literatura, é uma planta crucífera que pertence ao gênero *Moringa* e que desde 150 a.C., a *Moringa* tem sido utilizada para fins de saúde na dieta. Dentre as 13 cultivares de *Moringa*, a espécie mais estudada e a mais utilizada devido às suas propriedades nutricionais e farmacológicas relacionadas à saúde

humana é a *M. oleifera* (MAHMOOD et al., 2010). A moringa é geralmente conhecida como "árvore de rábano" ou "árvore de baqueta", ela cresce amplamente em diversos países subtropicais e tropicais, nativa do subcontinente indiano, mas agora é amplamente cultivada em outras regiões do mundo, incluindo África, Europa, Ásia, América do Sul e Central. Isso ocorre porque a moringa é capaz de crescer em ambientes quentes, úmidos e secos, incluindo solos menos férteis (MBIKAY, 2012; KOU et al., 2018; RAZIS et al., 2014).

É armazenado uma variedade de nutrientes importantes por todas as partes da moringa, as folhas são ricas em minerais (cálcio, potássio, zinco, magnésio, ferro e cobre) (KASOLO et al., 2010), vitaminas (betacaroteno de vitamina A, vitamina B como ácido fólico, vitamina C, D e E, piridoxina e ácido nicotínico) (MBIKAY, 2012), e fitoquímicos (flavonoides, saponinas, alcaloides, taninos, terpenóides, esteróis, antraquinonas e açúcares redutores) (OLIVEIRA et al., 2013), além de vários tipos de minerais e ácidos graxos. (MOYO et al., 2011; RAZIS et al., 2014; TEIXERA et al., 2014).

As variadas propriedades terapêuticas são atribuídas à moringa, das quais incluem o uso como estimulante cardíaco e circulatório (ANWAR et al., 2007; FAIZI et al., 1994), antitumoral, antipirética, antiespasmódica, diurética, antiepilética, hepatoprotetora. (ANWAR et al., 2007), hipertensão arterial, anti-inflamatória (ANWAR et al., 2007; FAIZI et al., 1994; GUEVARA et al., 1999) e diarreia (FAIZI et al., 1994; BENNETT et al., 2003). Algumas atividades farmacológicas foram descritas na literatura para Moringa, dentre estas, destacam-se: antimicrobiana (FAIZI et al., 1994; MATOS, 2002), antitumoral (GUEVARA et al., 1999), hepatoprotetora (BENNETT et al., 2003), antiespasmódica, diurética (CÁCERES et al., 1992) e antifúngica (CHUANG et al., 2007).

Figura 01: *M. oleifera*. (A) Folhas, (B) Frutos. (C) Sementes.



Fonte: PROJETO VERDE (2015).

3.5 DOCAGEM MOLECULAR

O processo de descoberta de fármacos envolve a utilização de técnicas como o HRS (High-Throughput Screening) para triagem de compostos biologicamente ativos. No entanto, apesar dos avanços nas técnicas de automação, essa abordagem continua sendo trabalhosa, dispendiosa e nem sempre capaz de identificar compostos potentes (CAVASOTTO; PHATAK, 2009). Recentemente, os processos de descoberta de medicamentos têm se concentrado em três etapas principais: a identificação de alvos relacionados à doença, a descoberta e otimização de novo leads e o desenvolvimento de medicamentos (LIU et al., 2018). Para otimizar essas etapas, métodos *in-sílico* baseados em planejamento de fármacos têm se mostrado eficazes, aumentando a velocidade e a relação custo-eficácia desses processos (HUANG; ZOU, 2010).

A docagem molecular é um método de design de drogas baseado em estruturas que simula a interação molecular entre receptores e ligantes, predizendo o modo de ligação e a afinidade do complexo. Utilizando informações sobre a complementariedade e pré-organização das moléculas, a docagem prevê a conformação ideal do complexo e o modo interativo entre o ligante e o receptor (GUEDES, DE MAGALHÃES; DARDENNE, 2014).

Nos últimos anos, essa abordagem tem ganhado destaque na pesquisa de design de drogas devido aos altos custos financeiros e temporais envolvidos no desenvolvimento de novos fármacos e na avaliação de sua toxicidade. Com o objetivo de reduzir esses custos, a indústria farmacêutica tem investido cada vez mais em abordagens racionais para o planejamento de fármacos, visando eliminar da triagem os compostos com baixa probabilidade de sucesso na função desejada (D'SOUZA et al., 2020).

O docagem molecular é uma abordagem amplamente utilizada atualmente para prever a orientação de ligação de pequenas moléculas, como candidatos a medicamentos, aos seus alvos biomoleculares, como proteínas, carboidratos e ácidos nucleicos. O objetivo é determinar parâmetros provisórios de ligação que possam servir de base para o desenvolvimento racional de medicamentos, visando a criação de novos agentes com maior eficácia e especificidade (AGARWAL; CHADHA; MEHROTRA, 2015; SEELIGER, DE GROOT, 2010).

Os programas de docking molecular são ferramentas eficientes para gerar previsões de posicionamento (pose de ligação, orientação e conformação) e calcular a energia livre de ligação (afinidade de interação) entre a proteína e o ligante (MORRIS; CORTE, 2021). Essas avaliações são baseadas em estruturas e são comumente empregadas no processo de descoberta de drogas, permitindo que uma variedade de ligantes seja testada em uma mesma proteína. Os ligantes que apresentam melhores pontuações de encaixe, geralmente indicando menores

energias de ligação do complexo, são considerados candidatos potenciais a drogas principais e podem ser submetidos a testes adicionais (MORRIS; CORTE, 2021). A análise das pontuações de encaixe permite prever quais ligantes apresentam interações favoráveis, enquanto a análise das pose de ligação determina quais ligações contribuem para a formação do complexo proteína-ligante (MORRIS; CORTE, 2021).

4 METODOLOGIA

4.1 SELEÇÃO DOS LIGANTES

Foi selecionados compostos de várias classes oriundas das folhas, flores, frutos e sementes da espécie *M. oleifera* como flavonoides, alcaloides, terpenoides, cumarinas, saponinas entre outras em bancos de dados (Scientific Electronic Library Online (Scielo), Nacional 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 (<http://www.rcsb.org/>) (BERMAN et al., 2000), com os respectivos códigos, sendo: SPIKE (6VXX), ECA2 (1R42) e M^{pro} (6LU7), além desenhar um alvo de interação SPIKE com ECA2, chamado receptor 5 (BARROS et al., 2020). Para a afinidade molecular foram adicionados átomos de hidrogênios polares, calculado as cargas parciais Gasteiger e mesclado os hidrogênio não polares, em ambas as partes, utilizando o programa Autodock Tools (ADT) (<http://autodock.scripps.edu/>), versão 1.5.6. Realizando posteriormente a docagem através do programa AutoDock Vina (<https://vina.scripps.edu/>) (TROTT; OLSON, 2009). Com o programa LIGPLOT, foi gerado 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 complexos de menor energia da conformação de encaixe. 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 61 compostos naturais da planta *M. oleifera* 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, glicoprotéina 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 (WALLS et al., 2020), a segunda, proteína principal ou M^{pro}, que atua na replicação viral na célula (JIN et al., 2020). Também foi utilizada a proteína ECA2, que é por onde o vírus entra na célula para iniciar a sua infecção (TOWLER et al., 2004). E por fim, o complexo Spike/ ECA2 que é o sítio de interação da proteína Spike com a proteína ECA2.

Foram realizadas 244 docagens com os 61 compostos e quatro receptores, sendo que quanto menor a energia de ligação entre o composto e o receptor melhor é a interação do complexo (Tabela 01). Os resultados mostraram uma variação de energia de -3.4 kcal.mol⁻¹ a -9.9 kcal.mol⁻¹.

Tabela 01: Resultados das 244 docagens realizadas com a interação de 61 ligantes com os 4 receptores (Spike, M^{pro}, ECA2 e o Complexo Spike/ ECA2).

Partes da planta	Ligantes	CID	Alvos moleculares				Referência
			Proteína ECA2	Proteína M ^{pro}	Complexo ECA2/Spike	Proteína Spike	
			ΔG_{bind}^a (kcal.mol ⁻¹)				
Flor	Niazirina	129556	-6.5	-6.8	-6.3	-7.3	BARRET O et al., 2009.
Folha	Linalool	6549	-3.9	-4.3	-5.3	-5.3	
	Geraniol	637566	-4.2	-3.8	-4.7	-5.2	
	Timol	6989	-5.1	-4.7	-6.4	-5.8	
	Espatulanol	92231	-6.1	-5.6	-6.4	-7.1	
Flor	Pentadecanol	12397	-3.8	-3.9	-5.3	-5.0	FERREIRA et al., 2008.
Semente	Ácido palmítico	985	-3.9	-4.3	-5.6	-4.9	
Flor	Quercetina	5280343	-7.4	-7.5	-7.0	-9.0	
	Kaempferol	5280863	-6.9	-7.8	-6.9	-8.7	
Semente	Ácido oleico	445639	-4.2	-4.2	-5.2	-5.8	
Folha	Isoquercetrina	5480505	-7.8	-8.9	-8.0	-8.6	BICAS et al., 2019.
	Ácido clorogênico	1794427	-7.3	-7.6	-7.3	-8.7	
	Luteína	5281243	-7.5	-6.6	-8.7	-7.8	
	Rutina	5280805	-8.2	-8.8	-8.0	-9.1	
Semente	Ácido laurico	3893	-3.9	-4.1	-4.9	-4.9	OZCAN, 2020.
	Ácido mirístico	11005	-4.0	-4.2	-4.9	-4.8	
	Ácido linolênico	5280934	-4.6	-4.6	-6.4	-5.8	
	Brassicasterol	5281327	-7.5	-7.0	-7.7	-8.0	

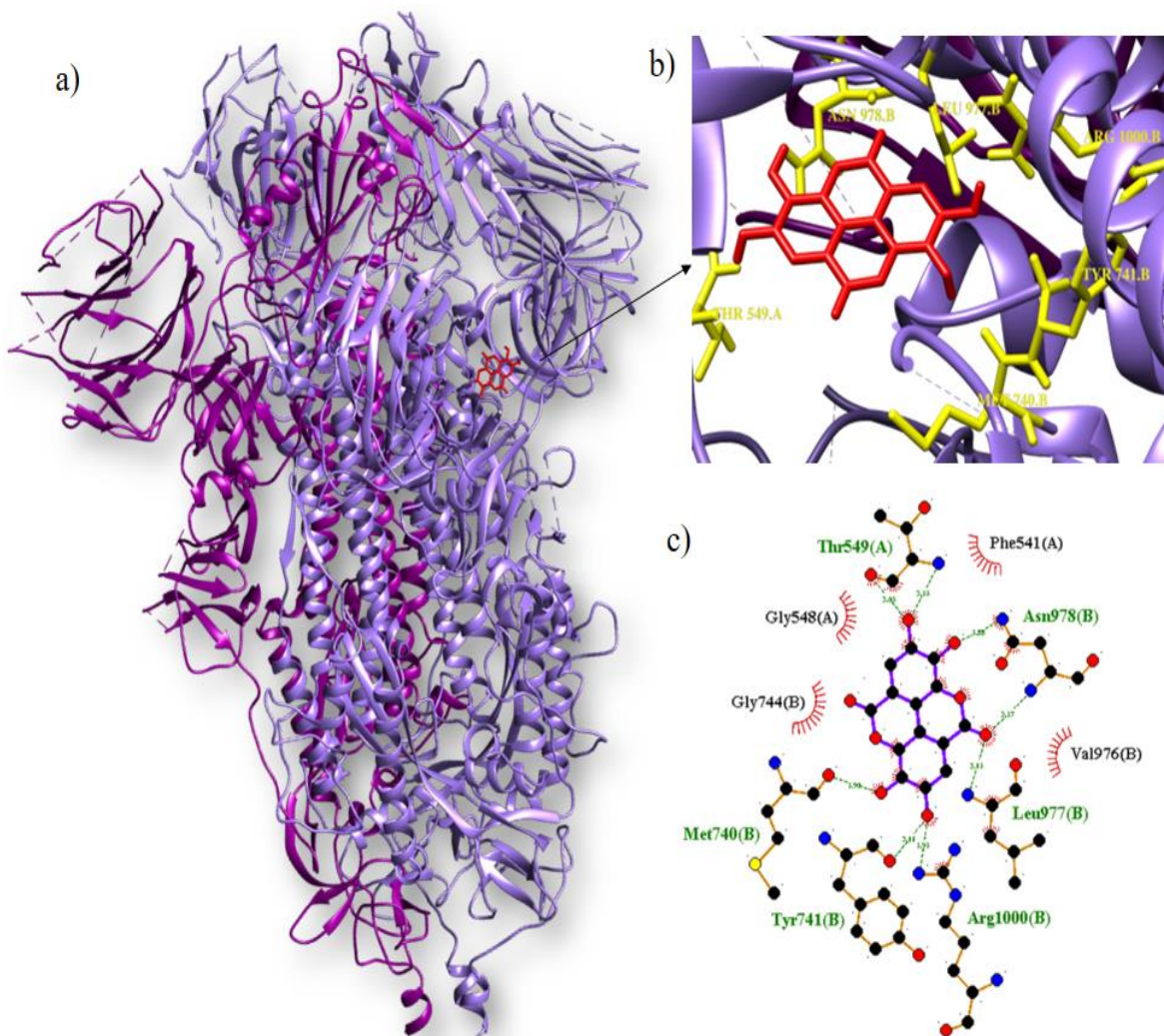
	Campesterol	173183	-7.2	-6.8	-6.9	-7.8	
	Campestanol	119394	-6.9	-6.9	-7.0	-7.9	
	Estigmasterol	5280794	-7.3	-7.0	-7.4	-8.0	
	Ergosterol	444679	-7.6	-7.3	-7.3	-8.0	
	B-sitosterol	222284	-7.0	-6.8	-7.2	-7.9	
	Clerosterol	5283638	-6.7	-6.3	-7.2	-7.6	
	Estigmastanol	241572	-6.5	-6.8	-7.1	-7.9	
Folha	Zeatina	449093	-5.9	-5.5	-5.9	-6.4	AHMADU et al., 2020.
	Miricetina	5281672	-7.4	-7.4	-7.3	-9.1	
	Niazina	4472	-7.3	-6.9	-7.3	-7.6	
	2-furancarboxaldeído	7362	-3.7	-4.1	-4.2	-4.1	
	Ácido malônico	867	-3.7	-4.4	-4.4	-4.3	
	Ácido fenilvalérico	16757	-5.1	-5.0	-5.5	-5.8	
	Ácido cafeico	689043	-5.7	-5.7	-6.2	-7.2	
	Ácido quínico	6508	-5.2	-5.5	-6.0	-6.5	
Folha	Ácido elágico	5281855	-7.3	-7.5	-7.5	-9.3	KOU et al., 2018.
	Ácido ferúlico	445858	-5.3	-5.5	-5.8	-7.0	
	Epicatequina	72276	-6.8	-7.1	-6.3	-8.4	
	Catequina	9064	-7.0	-7.2	-6.6	-8.6	
Folha e Semente	Glucomoringina	162639104	-7.2	-7.9	-7.9	-8.5	ANZANO et al., 2022. BEZERRA , 2020.
Folha	Trigonelina	5570	-4.5	-4.4	-5.2	-5.1	
	Isorhamnetina	5281654	-7.0	-7.2	-6.9	-8.8	
	Cisteína	5862	-3.4	-3.7	-3.9	-4.1	
	Metionina	6137	-3.8	-4.0	-4.2	-4.5	
	Triptofano	6305	-5.8	-5.8	-5.7	-6.6	
	Lisina	5962	-3.7	-4.3	-4.5	-5.1	
	Serina	5951	-3.6	-4.3	-4.5	-4.3	
	Prolina	145742	-4.0	-4.6	-4.2	-4.8	
	Acido glutâmico	33032	-4.2	-4.8	-4.8	-5.4	
	Glicina	750	-3.8	-3.6	-3.6	-3.8	
	Arginina	6322	-4.8	-4.8	-5.6	-5.8	
	Histidina	6274	-4.5	-5.1	-5.3	-5.8	
	Valina	1182	-3.8	-4.2	-4.2	-4.8	
	Leucina	6106	-4.2	-4.1	-4.3	-4.9	
	Isoleucina	6306	-3.8	-4.2	-4.4	-5.0	
	Treonina	6288	-3.9	-4.3	-4.6	-4.7	
	Alanina	602	-4.0	-3.8	-4.1	-4.1	
	Acido aspártico	5960	-4.0	-4.7	-4.9	-5.2	
	2,2-dimetil-1-pentanol	16911	-3.5	-3.8	-4.3	-4.3	
	3,4-dimetil-2-Hexanol	140547	-3.7	-3.8	-4.2	-4.6	
	4-metil-2,3-hexadien-1-ol	566111	-3.6	-3.7	-4.6	-4.4	
	Luteolina	5280445	-7.1	-7.5	-7.2	-9.0	

Apigenina	5280443	-6.7	-7.7	-7.0	-8.6
-----------	---------	------	------	------	------

Fonte: Autoria própria, 2023

Para selecionar os melhores parâmetro de energia, foram consideradas as interações menores que $-7.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$, assim obteve-se 22 interações descritos na tabela 02. A menor energia de ligação ($-9.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$) foi obtida através da interação do composto ácido elágico com a proteína de entrada Spike do coronavírus (Figura 02). O complexo formou seis ligações de hidrogênio com os aminoácidos, sendo eles: Asn978, Leu977, Arg1000, Tyr741, Met740, Thr549 e interações hidrofóbicas.

Figura 02: Acoplamento molecular do ligante ácido elágico (vermelho) com a proteína Spike obtendo energia livre de ligação de $-9.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$. a) Sítio de interação do complexo proteína-ligante. b) Conformação 3D do local da ligação do ácido elágico com a proteína Spike (S). c) Esquema 2D mostrando as ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas.



Fonte: Autoria própria, 2023.

O ácido elágico está presente na sua composição química de diversas plantas medicinais, que é um constituinte fenólico natural antioxidante que está presente em muitas frutas e sementes como romãs, caquis, uvas, framboesas, morangos, pêsegos, nozes e amêndoas (DEROSA et al., 2016). O composto possui diversas propriedades farmacológicas, onde inclui efeitos antioxidante, anti-inflamatórios, neuroprotetores e hepatoprotetores (GARCÍA-NIÑO, ZAZUETA, 2015). Outros estudos indicam que o composto possui atividade anti-mutagênica, e anti-inflamatória em bactérias e sistemas de mamíferos e um potente agente anticancerígeno (VATTEM, SHETTY, 2005). Além do ácido elágico desempenhar outras atividades biológicas importantes, como atividades quimiopreventivas e antivirais (XU et al., 2003)

Seguido pelo ligante rutina que obteve energia de ligação de $-9.1 \text{ kcal.mol}^{-1}$. E apresentou ligação de hidrogênio com onze aminoácidos (Ser967, Ser968, Leu754, Ser50, His49, Thr51, Gln52, Asn969, Ser975, Asp568, Ile569) e por interação hidrofóbica com cinco aminoácidos. A rutina é um composto fitoquímico flavonoide presente em uma variedade de plantas com propriedades farmacológicas na prevenção de diversas doenças. Seus efeitos bioativos inclui atividades Antifúngica (JOHANN et al., 2011). Antimalárico (SILVEIRA et al., 2009). Antiviral (IBRAHIM et al., 2013). Anti-asma (JUNG et al., 2007). Antimicrobiana (ARARUNA et al., 2012), antitumoral (REN et al., 2003), anti-inflamatória (HAN, 2009; Umar et al., 2012), antioxidante (LEONG et al., 2008), antialérgico (DE OLIVEIRA; FERNANDES; VIEIRA, 2006). Além da rutina possuir outras propriedades que são potencialmente benéficas na prevenção de doenças (GANESHPURKAR; SALUJA, 2017; CHUA, 2013).

O composto miricetina com resultado de inibição de $(-9.1 \text{ kcal.mol}^{-1})$ interagiu com quatro aminoácidos (Thr549, Gly744, Arg1000, Tyr741) por ligação de hidrogênio e por interação hidrofóbica com dez aminoácidos. A miricetina é um composto amplamente encontrado em vários alimentos e bebidas humanas, e é conhecido por suas diversas propriedades farmacológica, incluindo efeitos antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas (SEMWAL et al., 2016), antitumorais (JIANG et al., 2019), antibacterianos (JIANG et al., 2020), antivirais (ORTEGA et al., 2017; REN et al., 2018), e exerce proteção cardiovascular (WANG et al., 2019).

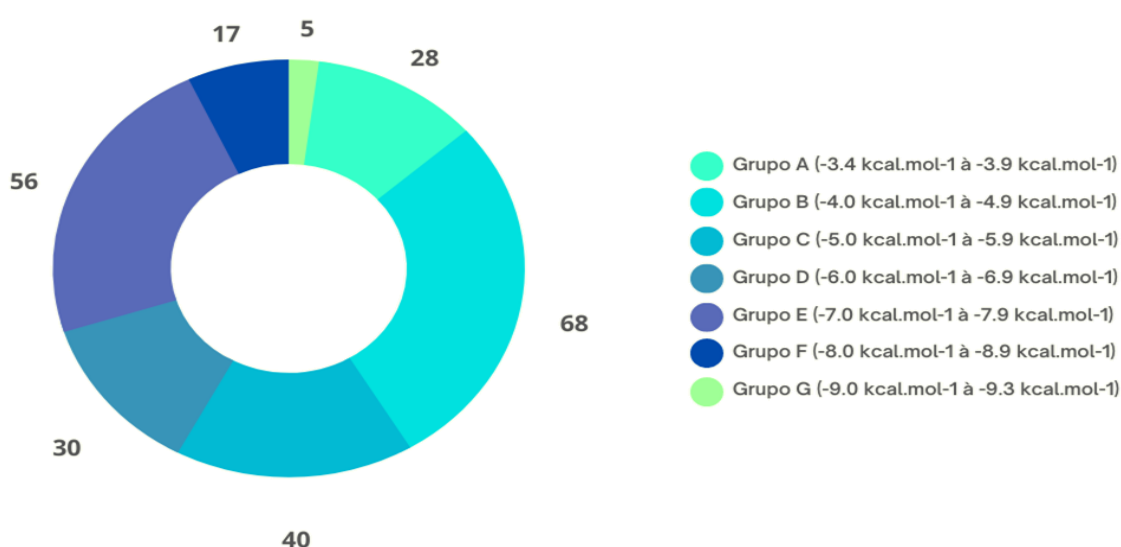
A quercetina com energia de ligação de $(-9.0 \text{ kcal.mol}^{-1})$ realizou ligações de hidrogênio com seis aminoácidos (Thr549, Gly744, Tyr741, Arg1000, Ile742, Met740) e seis ligações hidrofóbicas. A quercetina, um flavonoide encontrado em diversas plantas, é considerada um potente composto natural com propriedades biológicas. Estudos *in silico* e *in vitro* relatam que este composto exerce uma ampla variedade de atividades benéficas para a saúde, tais como

atividades anticancerígenas, anti-inflamatórias, antioxidantes, antidiabéticas, antialérgicas, vasoprotetoras, anti-hipertensivas, hipolipemiantes, antitrombóticas e psicoestimulantes, (LI et al, 2016; MONDAL, RAHAMAN, 2020; WANG et al, 2016).

E por fim o composto luteolina que apresentou energia de interação de $(-9.0 \text{ kcal.mol}^{-1})$, e interagiu com cinco aminoácidos (Met740, Phe855, Thr573, Arg1000, Tyr741) por ligação de hidrogênio e por ligação hidrofóbica com nove aminoácidos. A luteolina é um flavonoide que é amplamente encontrado em diversas plantas comestíveis e em plantas usadas na medicina tradicional para tratar diversas doenças devido as suas propriedades farmacológicas, o composto possui diversos efeitos com atividades biológicas (LÓPEZ-LÁZARO, 2009), sendo atividades anti-inflamatório (KUMAZAWA et al., 2006; CHEN et al., 2007), antioxidante (MANJU et al., 2005), anticancerígena (HAN et al., 2002), antimicrobiana (BÁIDEZ et al., 2007), antibacteriana (ZHU et al., 2004), antiviral (YI et al., 2004) e antifúngica (DE CAMPOS et al., 2005). A luteolina também demonstrou atividade antileishmanial como a *Leishmania donovani* (MITTRA et al., 2000; TASDEMIR et al., 2006). Sendo esses compostos os que apresentaram energia de interação inferior a $-8.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$, e todos esses resultados foram obtidos no acoplamento com a proteína Spike.

A Figura 03 mostra todas as docagens realizadas neste estudo, sendo que a energia de ligação variam de $-9.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ a $-3.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

Figura 03: Resultados das 244 docagens moleculares.



Fonte: Autoria própria, 2023.

Sendo que o grupo que mais obteve interações foi o grupo B, que apresentou energias de $-4.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ a $-4.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$. E os dois grupos, o grupo F e o G, que apresentaram os menores número de interações moleculares, que vai de $-8.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$ a $-8.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e de $-9.3 \text{ kcal.mol}^{-1}$ a $-9.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ respectivamente, no total 22, foram os resultados de interação moleculares das moléculas com os alvos consideradas mais satisfatória neste estudo (tabela 02).

Tabela 02: Parâmetros de afinidade molecular dos constituintes químicos (ligantes) da espécie *M. oleifera* 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)	Aminoácidos que interagiram por ligação de hidrogênio	Aminoácidos que interagiram por ligação hidrofóbica
Ácido elágico /Spike	-9.3	Asn978, Leu977, Arg1000, Tyr741, Met740, Thr549	Phe541, Val976, Gly744, Gly548
Rutina/Spike	-9.1	Ser967, Ser968, Leu754, Ser50, His49, Thr51, Gln52, Asn969, Ser975, Asp568, Ile569	Asp571, Gly757, Arg567, Gln755, His519
Miricetina/Spike	-9.1	Thr549, Gly744, Arg1000, Tyr741	Phe541, Gly548, Leu977, Leu966, Asn856, Met740, Thr572, Thr573, Pro589, Ile587
Quercetina/Spike	-9.0	Thr549, Gly744, Tyr741, Arg1000, Ile742, Met740	Phe541, Gly548, Ile587, Thr572, Pro589, Thr573
Luteolina/Spike	-9.0	Met740, Phe855, Thr573, Arg1000, Tyr741	Gly744, Asn856, Gly548, Thr547, Leu546, Asn978, Val976, Thr572, Leu966

Isoquercetrina/M ^{pro}	-8.9	Phe140, Leu141, Ser144, Thr26, Asp187, Tyr54, Asn142, Glu166	Cys145, Gly143, Leu27, His41, Met49, Arg188, Met165, Gln189, His163, His164
Rutina/M ^{pro}	-8.8	Leu141, Phe140, Asn142, Gly143, His41, Thr26, Thr190, Glu166, Ser144, His163	Leu27, Thr25, Cys145, Arg188, Met165, Gln189, His164
Isorhamnetina/Spike	-8.8	Arg1000, tyr741, Gly744, Thr549	Ile587, Thr572, Pro589, Thr573, Ser975, Leu977, Val976, Met740, Leu966, Phe541, Gly548
Kaempferol/Spike	-8.7	Tyr741, Arg1000, Leu977, Thr573, Phe855	Leu966, Val976, Leu546, Thr547, Asn978, Thr572, Asn856, Met740, Gly744
Ácido clorogênico/Spike	-8.7	Tyr741, Gly744, Asn978, Thr573, Asp568	Ile587, Lys854, Pro589, Phe855, Leu966, Arg1000, Leu977, Thr572, Asp574,
Luteína/receptor5	-8.7	Ser77	Phe72, Phe40, Glu37, Arg393, Lys353, Gly352, Phe356, Met383, Ala386, Gly354, Tyr505, Phe390, Phe32, Leu391, Leu100
Isoquercetrina/Spike	-8.6	Arg567, Asp568, Asp571, Gly757, Ser50, His49	Val47, Ile569, Arg44, Ser967, Ser968, Leu754, Gln755, Lys964
Catequina/Spike	-8.6	Thr549, Arg1000, Ile742, Tyr741, Asn856	Leu546, Thr573, Thr547, Asn978,

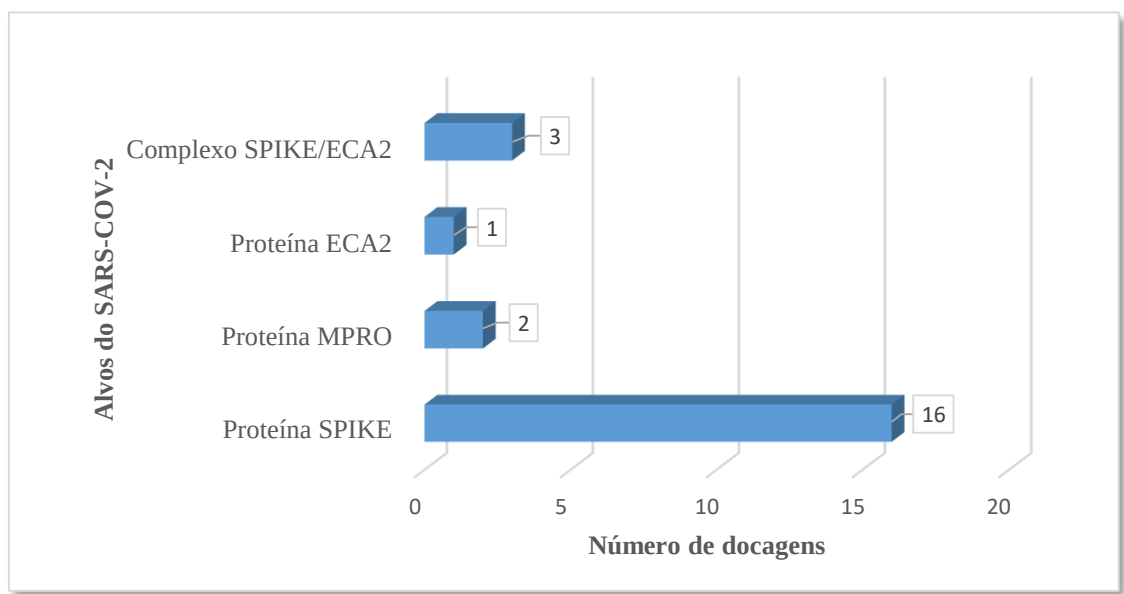
			Gly744, Leu966, Phe541, Gly548
Apigenina/Spike	-8.6	Gly744, Tyr741, Ile742	Thr573, Asn978, Val976, Leu977, Arg1000, Thr572, Ile587
Glucomoringina/Spike	-8.5	Ser974, Ser975, Asp571, Thr430, Arg983, Ser514, Ile973, Asn969	His519, Arg567, Val976, Asp979, Phe429, Pro426, Phe515, Phe464, Tyr200, Leu518, Glu516, Leu517,
Epicatequina/Spike	-8.4	Thr547, Arg1000, Tyr741, Met740, Asp745	Gly548, Asn978, Thr572, Ile742, Gly744, Asn856, Thr549, Pro589, Phe541, Ile587
Rutina/ECA2	-8.2	Glu398, Tyr385, Asp382, Asp350, Ala348, Ser47, Ser44	Arg514, Asn394, Thr347, Trp349, Phe40, His401, Glu402
Isoquercetrina/receptor3	-8.0	Arg393, Glu37, Tyr505, Asp405, Lys417, Asp30, Asn33, His34, Arg403, Tyr453	Gln409, Ile418, Gly416, Leu455
Rutina/receptor3	-8.0	Glu37, Tyr453, His34, Ala386, Arg393, Gln388, Asp405, Arg403	Glu406, Lys417, Ile418, Gln409, Asn33, Leu455, Ala387, Tyr505
Brassicasterol/Spike	-8.0		Ile973, Ser974, Arg983, Leu518, Thr430, Glu516, Phe515, Tyr200, Leu517
Estigmasterol/Spike	-8.0	Asp571	Val976, Asp979, His519, Leu517, Glu516, Ser514, Pro426, Phe429, Phe515, Phe464,

			Thr430, Leu518, Ile973, Ser974, Arg567
Ergosterol/Spike	-8.0	Ser974	Tyr200, Glu516, Leu518, Ile973, Arg983, Leu517, Phe515, Thr430

Fonte: Autoria própria, 2023

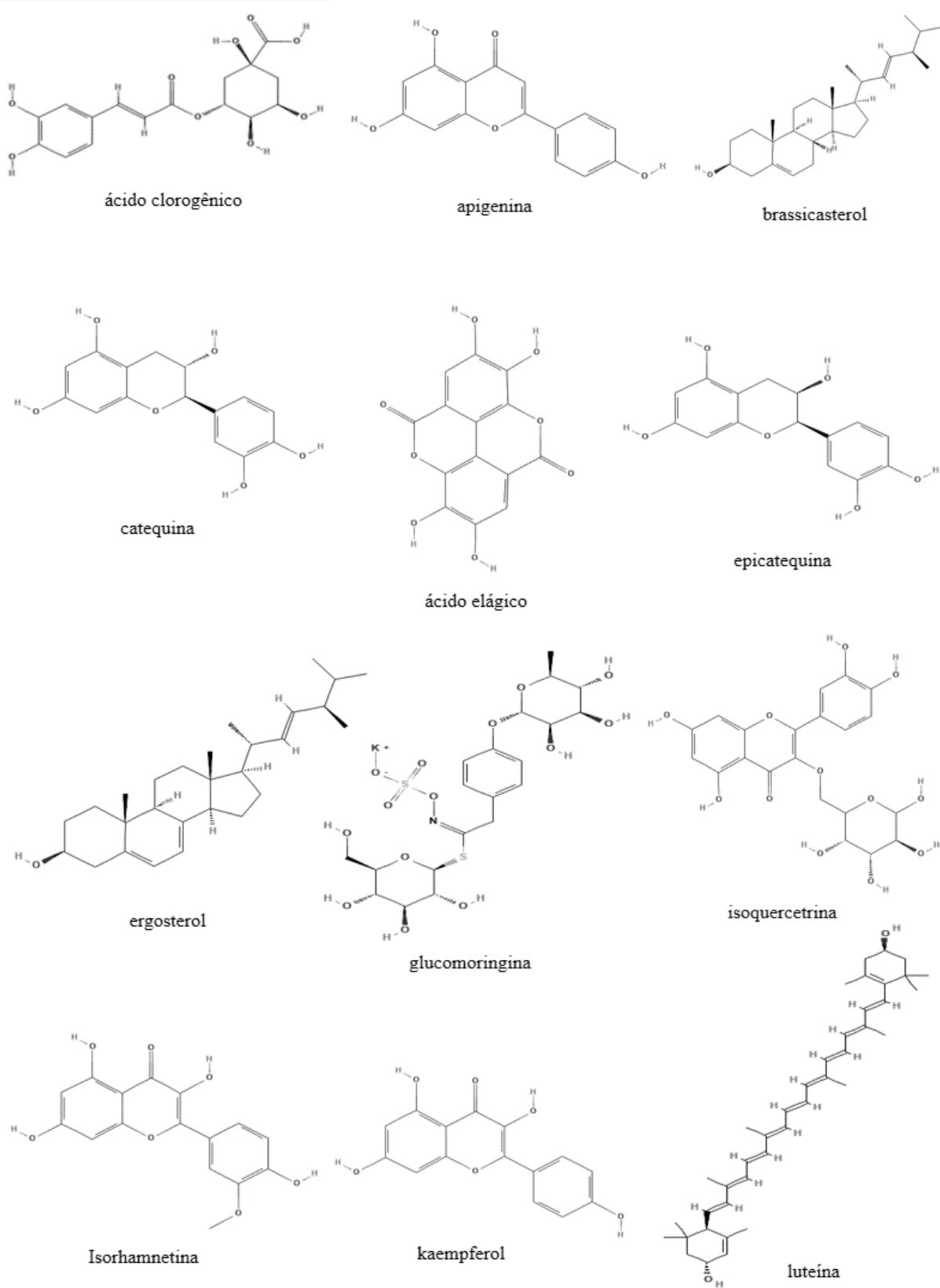
As melhores interações moleculares com os receptores mostradas na Figura 04, são resultados de interações com 14 ligantes (Figura 05), onde houveram ligantes que apresentaram boas interações com mais de uma proteína. A proteína Spike destacou-se como o receptor que apresentou o maior número de interações eficazes em complexo, estabelecendo conexões com um total de 16 compostos. A proteína Spike é essencial no processo de entrada do vírus nas células receptoras, pois ela interage com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), o que facilita a ligação viral à superfície das células-alvo (LI et al., 2003). O processo de ancoragem com a proteína M^{PRO} obteve bons resultados com 2 ligantes, que é a proteína responsável pela replicação do vírus. Obteve 1 único composto que em interação com a proteína ECA2, que é o receptor celular de entrada do vírus SARS-COV-2 no organismo, pois é necessária a interação com a proteína Spike que facilita o processo de entrada do vírus nas células hospedeiras (ZHOU et al., 2020). E por fim, obteve 3 resultados do acoplamento com complexo Spike/ECA2.

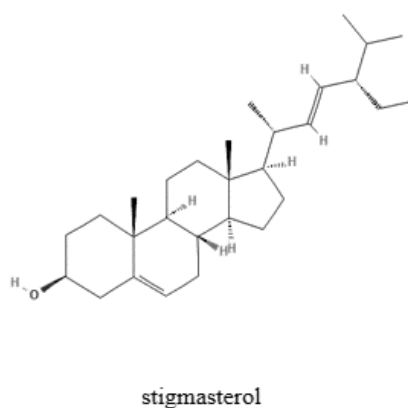
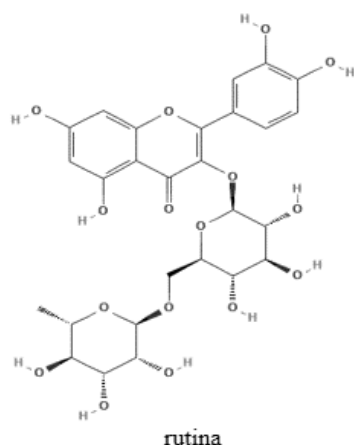
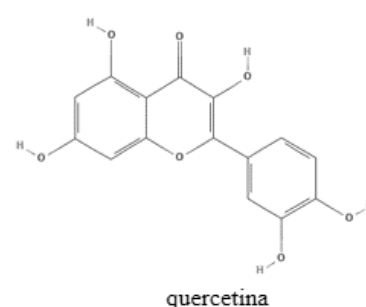
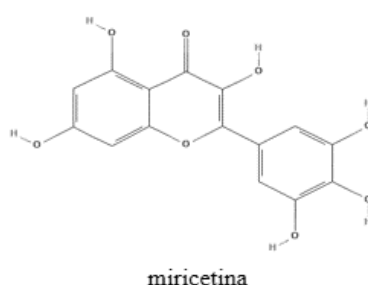
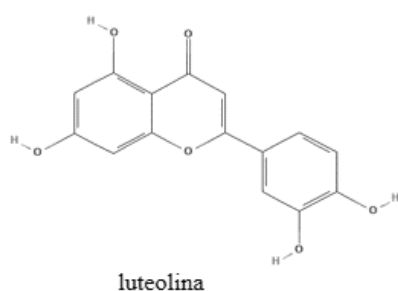
Figura 04: Melhores interação moleculares.



Fonte: Autoria própria, 2023.

Figura 05: Estruturas bidimensional (2D) das moléculas que apresentaram os melhores resultados na interação molecular.





Fonte: Autoria própria, 2023.

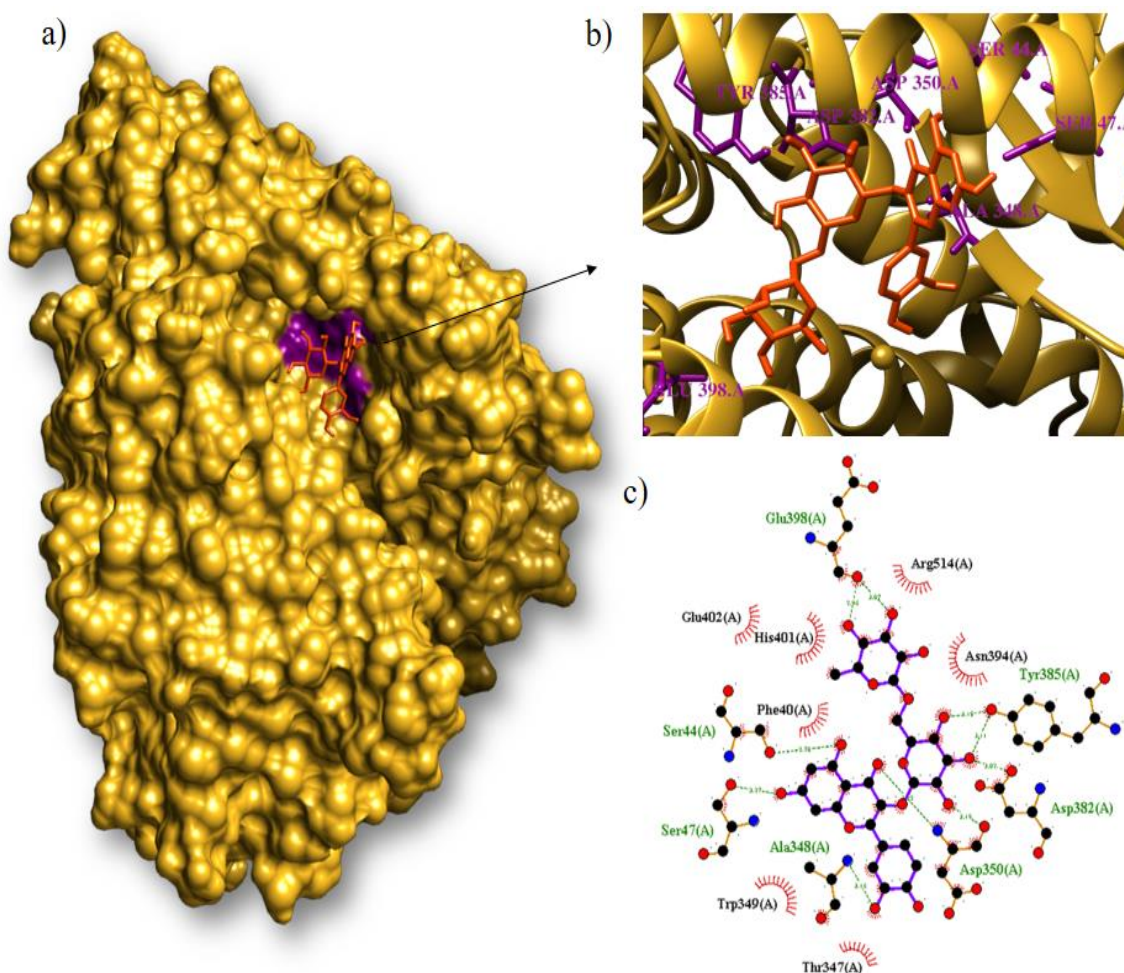
A técnica docagem molecular consiste em prever a orientação e conformação dos ligantes em um sítio ativo de ligação em uma macromolécula, fornecendo informações crucias sobre o modo de ligação do complexo. Através da simulação é possível prever o modo interação de uma molécula na região de ligação de um alvo molecular, com a finalidade de identificar a afinidade pelos receptores e as ligações moleculares importantes para a atividade biológica do complexo (GUEDES, DE MAGALHÃES; DARDENNE, 2014).

As plantas que possuem efeito farmacológico, já evidenciados e comprovados na literatura sobre diversas doenças surgem como potencial em estudos *in-sílico* de docagem molecular, onde é analisado a afinidade molecular por meio de métodos computacionais os compostos orgânicos bioativos dessas plantas em interação com uma macromoléculas (alvo molecular), que podem ser possíveis candidatos terapêutico no alívio dos sintomas e no tratamento contra o COVID-19.

As moléculas que obtiveram melhores interações no processo de docagem molecular com as proteínas ECA2, M^{pro} e receptor 5 (complexo Spike/ECA2) foram a rutina, isoquercetrina e a luteína, respectivamente. O complexo formado da menor energia com a proteína celular ECA2 foi o composto rutina, com energia de interação igual ligação de -8.2

kcal.mol⁻¹ (Figura 06). Apresentou ligação de hidrogênio com sete aminoácidos (Glu398, Tyr385, Asp382, Asp350, Ala348, Ser47, Ser44) e por interação hidrofóbica com sete aminoácidos.

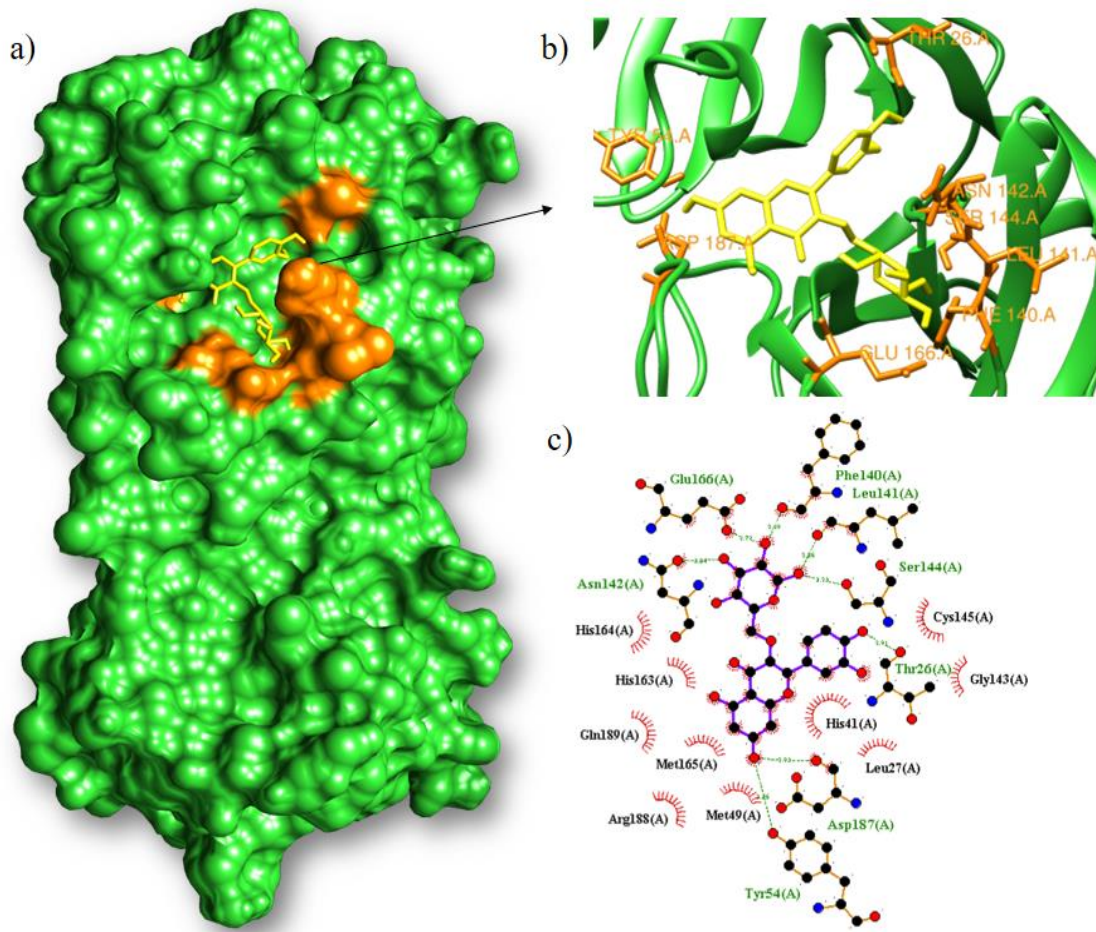
Figura 06: Acoplamento molecular do ligante rutina (laranja) com a proteína ECA2 obtendo energia livre de ligação de -8.2 kcal.mol⁻¹. a) Sítio de interação do complexo proteína-ligante. b) Conformação 3D do local da ligação do rutina com a proteína ECA2. c) Esquema 2D mostrando as ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas.



Fonte: Autoria própria, 2023.

No acoplamento com a protease principal (M^{pro}), a melhor interação foi obtida com o composto orgânico isoquercetrina, resultando em uma energia de ligação de -8.9 kcal.mol⁻¹ (Figura 07). Interagiu com oito aminoácidos (Phe140, Leu141, Ser144, Thr26, Asp187, Tyr54, Asn142, Glu166) por ligação de hidrogênio e por ligação hidrofóbica com dez aminoácidos.

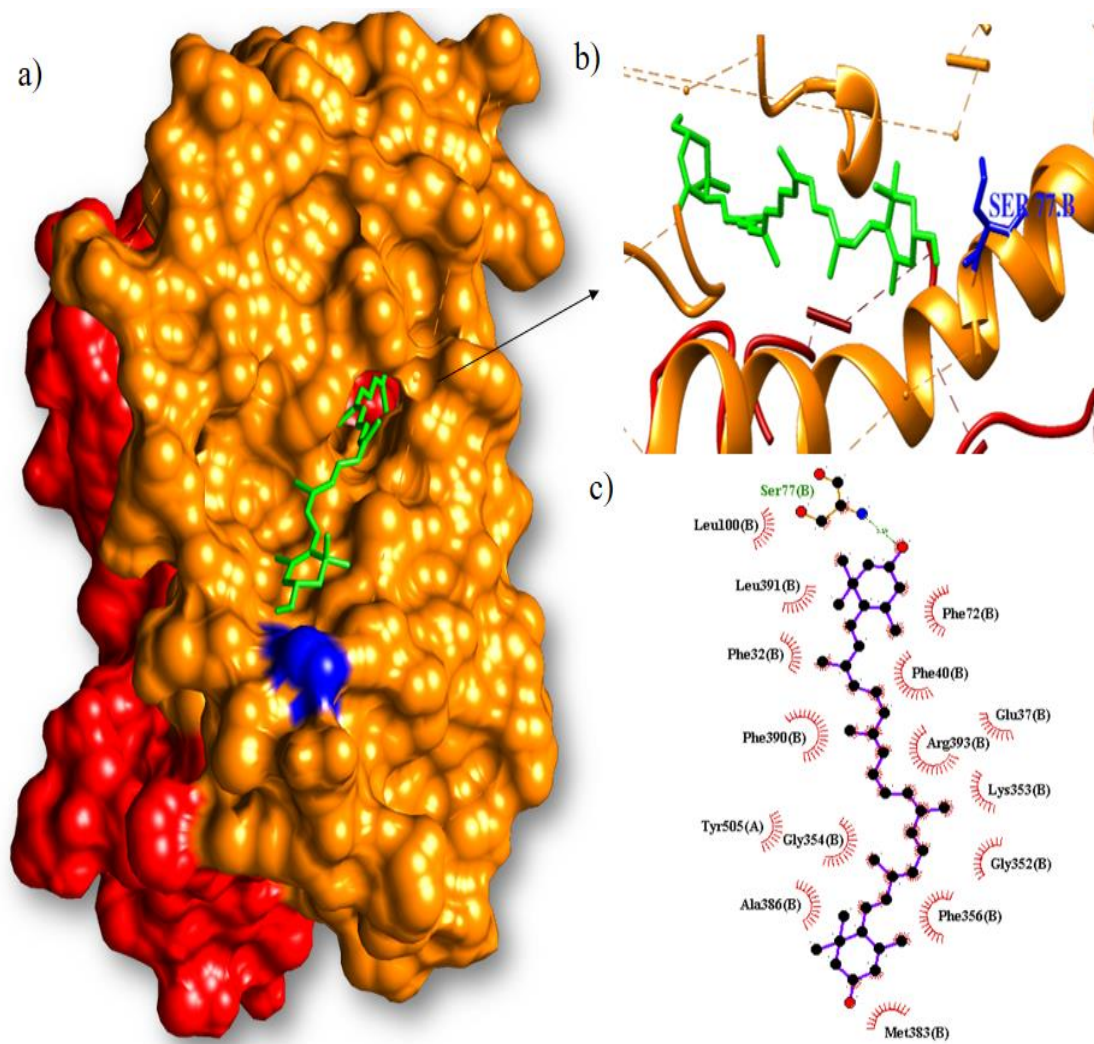
Figura 07: Acoplamento molecular do ligante isoquercetrina (amarelo) com a proteína M^{pro} obtendo energia livre de ligação de $-8.9 \text{ kcal.mol}^{-1}$. a) Sítio de interação do complexo proteína-ligante. b) Conformação 3D do local da ligação do isoquercetrina com a proteína M^{pro}. c) Esquema 2D mostrando as ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas.



Fonte: Autoria própria, 2023.

No processo de docagem molecular realizada com o alvo receptor 5 (complexo Spike/ECA2), a melhor interação foi obtida com o ligante luteína, obtendo energia de interação de $-8.7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (Figura 08). Interagiu com um aminoácidos (Ser77) por ligação de hidrogênio e por interação hidrofóbica com quinze aminoácidos.

Figura 08: Acoplamento molecular do ligante luteína (verde) com o complexo Spike/ECA2 obtendo energia livre de ligação de $-8.7 \text{ kcal.mol}^{-1}$. a) Sítio de interação do complexo proteína-ligante. b) Conformação 3D do local da ligação do luteína com o complexo Spike/ECA2. c) Esquema 2D mostrando as ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas.



Fonte: Autoria própria, 2023.

Muitos estudos apresentam as propriedades farmacológicas de diversos compostos naturais na literatura e as atividades que eles possuem na prevenção e tratamento de uma diversidade de patologia, sendo que são importante para o estudo e desenvolvimento de candidatos terapêuticos promissores contra diversas doenças. Através do processo de docagem molecular, que mostra a energia de interação do complexo e a atividade inibitória do composto com a macromolécula, o ácido elágico, rutina, miricetina, luteolina e quercetina citados seus efeitos farmacológicos, além dos outros compostos bioativos que após a análise dos resultados *in-sílico* (tabela 2) exibiram satisfatórias energia de ligação com os receptores, mostraram

exercer atividade inibitória contra os alvos moleculares (Spike, M^{PRO}, ECA2, Complexo Spike/ECA2), apresentando assim, efeitos antiviral contra o vírus da covid-19, sendo um estudo preliminar em relação a atividade contra o vírus, é necessário outros testes e estudos aprofundados acerca desses compostos afim de se obter mais conhecimentos de suas propriedades como promissores candidatos de potenciais terapêuticos no tratamento da COVID-19.

Foi realizada docagem molecular com 4 fármacos aprovados pela ANVISA como uso emergência da doença do COVID-19, sendo eles o remdesivir, paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir), molnupiravir e baricitinib (ANVISA, 2021). Os resultados obtidos da interação dos fármacos com os receptores (ECA2, M^{PRO}, RECEPTOR5 e SPIKE) estão descritos na tabela 3.

Tabela 03: Docagem molecular dos medicamentos aprovados pela Anvisa contra o COVID-19.

FÁRMACO	CID	ECA2	M ^{PRO}	Complexo Spike/ECA2	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
Baricitinib	44205240	-6.8	-7.9	-7.8	-8.0

Fonte: Autoria própria, 2023

Podemos observar que os medicamentos remdesivir e paxlovid obtiveram maior interação com a M^{PRO} de -7.9 e de -7.6 respectivamente. Neste estudo que foram analisados composto orgânicos da espécie moringa, compostos como isoquercetrina (-8.9 kcal.mol⁻¹) e rutina (-8.8 kcal.mol⁻¹) demonstraram interações melhores com a M^{PRO} que os 2 medicamentos. Além desses compostos, o Kaempferol (-7.8 kcal.mol⁻¹). Glucomoringin (-7.9 kcal.mol⁻¹). Apigenin (-7.7 kcal.mol⁻¹) mostraram melhores resultados que o paxlovid.

E os outros dois fármacos, o molnupiravir e o baricitinib demonstraram maior afinidade molecular com a proteína Spike do SARS-COV-2, com energia de ligação de -7.9 kcal.mol⁻¹ e -8.0 kcal.mol⁻¹.respectivamente. Contudo, houveram compostos que apresentaram melhores interações com a mesma proteína, ao todo 12 compostos, sendo eles: o ácido elágico (-9.3 kcal.mol⁻¹), rutina (-9.1 kcal.mol⁻¹), miricetina (-9.1 kcal.mol⁻¹), quercetina (-9.0 kcal.mol⁻¹), luteolina (-9.0 kcal.mol⁻¹), isorhamnetina (-8.8 kcal.mol⁻¹), kaempferol (-8.7 kcal.mol⁻¹), ácido clorogênico (-8.7 kcal.mol⁻¹), isoquercetrina (-8.6 kcal.mol⁻¹), catequina (-8.6 kcal.mol⁻¹),

apigenina ($-8.6 \text{ kcal.mol}^{-1}$), glucomoringina ($-8.5 \text{ kcal.mol}^{-1}$), epicatequina ($-8.4 \text{ kcal.mol}^{-1}$), e os compostos brassicasterol, estigmasterol e ergosterol que apresentaram energia de ligação ($-8.0 \text{ kcal.mol}^{-1}$) maior que a do molnupiravir e igual ao baricitinib.

O pró-fármaco Remdesivir (medicamento experimental anti-vírus Ebola) (PRUISSERS et al., 2020), também denominado GS-5734 é um análogo do nucleotídeo adenosina, que requer uma metabolização no interior das células hospedeiras para formar um nucleosídeo trifosfato ativo farmacologicamente (GS-441524), que interfere na enzima RNA-polimerase RNA-dependente viral (RdRp) ocasionando atraso na terminação da cadeia, interrompendo a replicação viral e encerrando a síntese de RNA (AGOSTINI et al., 2018; LAMB, 2020). Identificado pela primeira vez como medicamento experimental para tratar a doença do vírus Ebola (LIN et al., 2021). É um agente com atividade antiviral de amplo espectro contra diversos vírus, incluindo o vírus Ebola, o vírus Nipah e o vírus sincicial respiratório, assim como coronavírus endêmicos e zoonóticos. (LAMB, 2020).

Paxlovid desenvolvida pela Pfizer Inc., é uma terapia antiviral experimental que atua como inibidor de protease SARS-CoV-2, especificamente projetada para ser administração oral, permitindo sua prescrição ao primeiro sinal de infecção ou ao se ter conhecimento de uma exposição, com o objetivo de ajudar os pacientes a evitar doença grave que pode levar à hospitalização e morte. O PF-07321332 foi desenvolvido para bloquear a atividade da protease SARS-CoV-2-3CL, uma enzima necessária para a replicação do coronavírus. Em estudos *in vitro*, demonstrou uma atividade antiviral potente contra variantes de preocupação em circulação, assim como outros coronavírus conhecidos, o que sugere seu potencial como terapêutico para vários tipos de infecções por coronavírus (PFIZER, 2021).

O molnupiravir, inibidor de RdRp administrado por via oral com um perfil farmacocinético favorável, tem se destacado devido à sua capacidade de inibir o processo de replicação de SARS-COV-2, sua rápida depuração do vírus, redução simultânea na carga viral e no tempo acelerado de recuperação (FISCHER et al., 2021). O estudo clínico do molnupiravir demonstrou seu potencial de eficácia tanto na administrado profilática quanto terapeutica em modelos de camundongo de SARS-CoV-2 e MERS-CoV. Além disso, o molnupiravir apresentou atividade *in vitro* contra o coronavírus 2 da (SARS-CoV-2) em culturas de células epiteliais das vias aéreas humanas (SHEAHAN et al., 2020).

Baricitibe é um anti-inflamatório utilizado no tratamento de artrite reumatoide administrado por via oral. Também é indicado para reduzir a inflamação e o prurido na

dermatite atópica moderada a grave (AL-SALAMA; SCOTT, 2018). O ACTT-2 fornece o mais alto grau de evidencia sobre a eficácia do medicamento, que age por meio da inibição de JAK1 e JAK2 e, conseqüentemente, bloqueia a cascata imune e reduz a replicação viral (STEBBING et al., 2020). Vários estudos previram um efeito favorável do baricitinib na resposta imune na COVID-19 (CANTINI et al., 2020; SABER-AYAD et al., 2021).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo utilizou a abordagem de docagem molecular, que proporcionou resultados satisfatórios no acoplamento molecular dos compostos da espécie *M. oleifera* Lam em interação com os alvos moleculares do SARS-COV-2. Os resultados demonstraram que 22 moléculas orgânicas apresentaram satisfatório potencial inibitório para as proteínas, que interferi no seu processo de infecção e replicação do vírus dentro da célula hospedeira. Dentre os compostos analisados, destacam-se o ácido elágico, rutina, miricetina quercetina e luteolina, os quais demonstraram melhores afinidades com a proteína Spike, e o composto rutina que também apresentou interações promissoras com os demais alvos testados. Além disso, os resultados das interações dos compostos da moringa foram superiores, comparados aos resultados do teste de docagem molecular realizados com os medicamentos aprovados pela ANVISA. Visto que, esses resultados demonstram o potencial desses compostos como agente antivirais.

No estudo *in-sílico* 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 suas energias, sendo necessário estudos mais aprofundado acerca da atividade, efeitos e toxicidade dos compostos e outros estudos *in vitro* e *in vivo* e ensaios clínicos, afim de obter-se informações sobre os compostos que são candidatos promissores a medicamentos para a doença viral e na descoberta de potenciais inibidores terapêuticos para serem usados no tratamento contra a COVID-19.

REFERÊNCIAS

- ABE, R.; OHTANI, K. An ethnobotanical study of medicinal plants and traditional therapies on Batan Island, the Philippines. **Journal of Ethnopharmacol**, v. 145, n. 2, p. 554-565, 2013.
- AGARWAL, S.; CHADHA, D.; MEHROTRA, R. Molecular modeling and spectroscopic studies of semustine binding with DNA and its comparison with lomustine-DNA adduct formation. **J Biomol Struct Dyn.**, v. 33, p. 1653-1668, 2015.
- 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.
- AGOSTINI, M. L. et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exonuclease. **MBio**, v. 9, n. 2, p. e00221-18, 2018. <https://doi.org/10.1128/mbio.00221-18>.
- AHMAD, I., BEG, A. Z. Antimicrobial and phytochemical studies on 45 Indian medicinal plants Against multi-drug resistant human pathogens. **Journal of Ethnopharmacology**, p. 113 -123, 2001.
- AL-SALAMA, Z. T.; SCOTT, L. J. Baricitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. **Drugs**, v. 78, p. 761-772, 2018. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0908-4>.
- AMINU, D.; ZAINAB, H. G. Aplicação de Elixir de Químico. v. 104, p.45966-45969, 2017.
- AMOR, I. L. B. et al. Fitoquímica e atividades biológicas de espécies de Philomis. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 125, p. 183-202, 2009.
- ANAND, K. et al. Estrutura da proteinase principal do coronavírus (3CLpro): base para o planejamento de medicamentos anti-SARS. **Ciência**, v. 300, n. 5626, p. 1763-1767, 2003.
- ANWAR, F., LATIF, S., ASHRAF, M., GILANI, A, H. *Moringa oleifera*: A food plant with multiple medicinal uses. **Phytoter Res**, v. 21, p. 17-25, 2007.
- ARARUNA, Mariana KA et al. Evaluation of antibiotic & antibiotic modifying activity of pilocarpine & rutin. **The Indian Journal of Medical Research**, v. 135, n. 2, p. 252, 2012.
- BAI, Y. et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *Jama*, v. 323, n. 14, p. 1406-1407, 2020.
- BÁIDEZ, A. G. et al. Dysfunctionality of the xylem in *Olea europaea* L. plants associated with the infection process by *Verticillium dahliae* Kleb. Role of phenolic compounds in plant defense mechanism. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 55, n. 9, p. 3373-3377, 2007.
- BARRETO, M.B; FREITAS, J. V. B; SILVEIRA, E. R; BEZERRA, A. M. E; NUNES, E. P; GRAMOSA, N. V. Constituintes químicos voláteis e não-voláteis de *Moringa oleifera* Lam., Moringaceae. **Revista Brasileira de Farmacologia**, v. 19, p. 893-897, 2009. Disponível em < <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2009000600018>>. Acesso em 21 de abril, 2022.
- 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.
- BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry.III. The role of exact exchange. **Journal of Chemical Physics**, v. 98, p. 5648-5652, 1993.
- BENNETT, R. N., et al. Profiling glucosinolates and phenolics in vegetative and reproductive tissues of the multi-purpose trees *Moringa oleifera* L. (Horseradish Tree) and *Moringa stenopetala* L. **Journal of Agricultura and Food Chemistry**, v. 51, p. 3546-3553, 2003.
- 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.
- BEUMER, Joep et al. Um biobanco de organoides geneticamente modificado CRISPR/Cas9 revela fatores essenciais do hospedeiro para coronavírus. **Comunicações da Natureza**, v. 12, n. 1, p. 5498, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25729-7>

- BEZERRA, A. M. E., MOMENTÉ, V. G., MEDEIROS FILHO, S. Germinação de sementes e desenvolvimento de plântulas de moringa (*Moringa oleifera* Lam.) em função do peso da semente e do tipo de substrato. **Hort Bras**, v. 22, p. 295-299, 2004.
- BEZERRA, M. de S. S.. Identificação de compostos orgânicos presentes nos extratos etanólico e hexânico das folhas da Moringa oleifera LAM. 2020. 64 f. Dissertação(Programa de Pós-Graduação em Química) - Universidade Estadual do Piauí, Teresina, 2020.
- BOSCARINO J. A. et al. As palmitoilações da proteína do envelope são cruciais para a montagem do coronavírus murino. **Journal of Virology**, v. 82, n. 6, p. 2989-2999, 2008. DOI: 10.1128/JVI.01906-07.
- CÁCERES, A., SARAIVA, A., RIZZO, S., ZABALA, L., DE LEON, E., NAVE, F. Pharmacological properties of Moringa oleifera. 2: Screening for antispasmodic, antiinflammatory and diuretic activity. **Journal of Ethnopharmacol**, v. 36, p. 233-237, 1992.
- CANTINI, F.; NICCOLI, L.; MATARRESE, D.; NICASTRI, E.; STOBBIONE, P.; GOLETTI, D. Terapia com baricitinibe na COVID-19: Um estudo piloto sobre segurança e impacto clínico. **Jornal da Infecção**, v. 81, n. 2, p. 318-356, 2020.
- CAVASOTTO, C. N.; PHATAK, S. S. Homology Modeling in Drug Discovery: Current Trends and Applications. **Drug Discov. Today**, v. 14, n. 13-14, p. 676-683, 2009.
- CHEN, C. Y. et al. Luteolin suppresses inflammation-associated gene expression by blocking NF- κ B and AP-1 activation pathway in mouse alveolar macrophages. **Life sciences**, v. 81, n. 23-24, p. 1602-1614, 2007.
- CHEN, J. Patogenicidade e transmissibilidade do 2019-nCoV – uma rápida visão geral e comparação com outros vírus emergentes. **Microbes and infection**, v. 22, n. 2, p. 69-71, 2020.
- CHUA, L. S. A review on plant-based rutin extraction methods and its pharmacological activities. **Journal of ethnopharmacology**, v. 150, n. 3, p. 805-817, 2013.
- CHUANG, P. H., et al. Anti-fungal activity of crude extracts and essential oil of Moringa oleifera Lam. **Bioresource Technology**, v. 98, p. 232-236, 2007.
- CÓRSEGA, E., MACHAMER, C. E. A proteína E do vírus da bronquite infecciosa é direcionada para o complexo de Golgi e direciona a liberação de partículas semelhantes a vírus. **Journal of Virology**, v.74, n. 9, p. 4319-4326, 2000. DOI: 10.1128/JVI.74.9.4319-4326.2000.
- COUTARD, B. et al. The Spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. **Antiviral Res**, v. 176, p. 1-5, 2020.
- D'SOUZA, S.; PREMA, K. V.; BALAJI, S. Machine learning models for drug–target interactions: Current knowledge and future directions. **Drug Discov. Today**, v. 25, n. 4, p. 748-756, 2020.
- DE CAMPOS, M. P. et al. Evaluation of antifungal activity of Piper solmsianum C. DC. var. solmsianum (Piperaceae). **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 28, n. 8, p. 1527-1530, 2005.
- DE HAAN, C. A., ROTTIER, P. J. Interações moleculares na montagem de coronavírus. **Adv Vírus Res**, v. 64, p. 65-230, 2005. DOI: 10.1016/S0065-3527(05)64006-7.
- DE OLIVEIRA, I. R. W. Z.; FERNANDES, S. C.; VIEIRA, I. C. Development of a biosensor based on gilo peroxidase immobilized on chitosan chemically crosslinked with epichlorohydrin for determination of rutin. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 41, n. 2, p. 366-372, 2006.
- DEDIEGO, M. L. et al. Um coronavírus da síndrome respiratória aguda grave que não possui o gene E é atenuado *in vitro* e *in vivo* . **Journal of Virology**, v.81, n. 4, p. 1701-1713, 2007. DOI: 10.1128/JVI.01467-06.
- DENNINGTON, R. D.; KEITH, T. A.; MILLAN, J. M. GaussView, v. 5.0.8, Semicchem, Inc.: Shawnee KS, 2008.
- DEROSA, G.; MAFFIOLI, P.; SAHEBKAR, A. Ellagic acid and its role in chronic diseases. **Anti-Inflammatory Nutraceuticals and Chronic Diseases**, p. 473-479, 2016.
- DONG, E., DU, H., GARDNER, L. Um painel interativo baseado na web para acompanhar o COVID-19 em tempo real. **The Lancet infectious diseases**, v. 20, n. 5, p. 533-534, 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1

DUTRA R. C; SILVA P. S; PITTELLA F. VICCINI L. F; LEITE M. N; RAPOSO N. R. B. Caracterização fitoquímica e citogenética das sementes de *Pterodon emarginatus* Vogel. *Revista eletrônica Técnico-Científica do IFSC*. v. 3 n. 1 p. 99-100, 2012.

DUTRA, R. C.; BRAGA, F. G.; COIMBRA, E. S.; SILVA, A. D.; BARBOSA, N. R. Atividade antimicrobiana e leishmanicida das sementes de *Pterodon emarginatus* Vogel. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. Joao pessoa, v.1, n.2 p. 429-430, 2009.

ESCORS D. et al. O terminal carboxi da proteína M da membrana liga-se ao núcleo do coronavírus da gastroenterite transmissível e contribui para a estabilidade do núcleo. **Journal of Virology**, v.75, n. 3, p. 1312-1324, 2001. DOI: 10.1128/JVI.75.3.1312-1324.2001.

FAIZI, S., SIDDIQUI, B. S., SALEEM, R., SIDDIQUI, S., AFTAB, K. Isolation and structure elucidation of new nitrile and mustard oil glycosides from *Moringa oleifera* and their effect on blood pressure. **Journal of Natural Products**, v. 57, p. 1256-1261, 1994.

FALODUN, A.; INIEJE, V. Fitoterapia na Nigéria: visão holística. **Jornal Nigeriano de Ciência e Meio Ambiente**, v. 12, n. 1, p. 1-13, 2013.

FEHR, A. R., PERLMAN, S. Coronavírus: uma visão geral de sua replicação e patogênese. **Métodos Mol Biol**, v. 1282, p. 1-23, 2015.

FEHR, A.R., PERLMAN, S. Coronavírus: uma visão geral de sua replicação e patogênese. **Coronavírus: métodos e protocolos**, p. 1-23, 2015. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1

FEHR, A.R., PERLMAN, S. Coronavírus: Uma visão geral de sua replicação e patogênese. **Coronavírus: Springer**, pp. 1-23, 2015.

FERREIRA, S.B; DANTAS, I.C.; CATÃO, R.M.R. Avaliação da atividade antimicrobiana do óleo essencial de sucupira (*Pterodon emarginatus* Vogel). **Revista brasileira de plantas medicinais**. Botucatu Apr, v. 16, n.2 p. 225-226, 2014.

FISCHER, William et al. Molnupiravir, an oral antiviral treatment for COVID-19. **MedRxiv**, p. 2021.06.17.21258639, 2021.

FOLLIS, K. E. et al. Furin cleavage of the SARS coronavirus Spike glycoprotein enhances cell-cell fusion but does not affect virion entry. **Virology**, v. 350, n. 2, p. 358-369, 2006.

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.

GANESHPURKAR, A.; SALUJA, A. K. The pharmacological potential of rutin. **Saudi pharmaceutical journal**, v. 25, n. 2, p. 149-164, 2017.

GARCIA, L. P. Uso de máscara facial para limitar a transmissão da COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, p. e2020023, 2020.

GARCÍA-NIÑO, W. R.; ZAZUETA, C.. Ellagic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in liver protection. **Pharmacological Research**, v. 97, p. 84-103, 2015.

GASSENSCHMIDT. U, JANY, K. D., TAUSCHER B, NIEBERGALL H. Isolation and characterization of a flocculating protein from *Moringa oleifera* Lam. **Biochim Biophys Acta**, v. 1243, p. 477-481, 1995.

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 Auto-Dock. 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.

- GORBALENYA, A. E. et al. A espécie Coronavirus relacionado à síndrome respiratória aguda grave: classificando 2019-nCoV e nomeando-o SARS-CoV-2. **Microbiologia da Natureza**, v. 5, n. 4, p. 536-544, 2020.
- GUEDES, I. A.; DE MAGALHÃES, C. S.; DARDENNE, L. E. Docking molecular receptor-ligante. **Revisões biofísicas**, v. 6, p. 75-87, 2014.
- GUEVARA, A. P., et al. An antitumor promoter from *Moringa oleifera* Lam. **Mutat Res**, v. 440, p. 181-188, 1999.
- HAMMING, I. et al. Distribuição tecidual da proteína ACE2, o receptor funcional para o coronavírus SARS. Um primeiro passo para entender a patogênese da SARS. **The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland**, v. 203, n. 2, p. 631-637, 2004.
- HAN, D. H. et al. Relationship between estrogen receptor-binding and estrogenic activities of environmental estrogens and suppression by flavonoids. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, v. 66, n. 7, p. 1479-1487, 2002.
- HAN, Y. Rutin has therapeutic effect on septic arthritis caused by *Candida albicans*. **International immunopharmacology**, v. 9, n. 2, p. 207-211, 2009.
- HASOKSUZ, M. et al. Caracterização biológica, antigênica e genômica completa de um coronavírus bovino isolado de uma girafa. **Revista de virologia**, v. 81, n. 10, p. 4981-4990, 2007. doi: 10.1128/JVI.02361-06
- HERNANDEZ-TERRONES. M. G; MORAIS S. A. L; FERREIRA. S. SANTOS. D. Q; NASCIMENTO E. A; CHANG. G. Estudo Fitoquímico e alelopático do extrato de caule de sucupira-branca (*Pterodon emarginatus*). Planta Daninha. Viçosa, v. 25 n.4 p. 756, 2007.
- HOFFMANN, M. et al. A entrada da pilha SARS-CoV-2 depende de ACE2 e TMPRSS2 e é bloqueada por um inibidor da protease clinicamente comprovado. **Cel**, v. 181, n. 2, p. 271-280. e8, 2020.
- HUANG, S. Y.; ZOU, X. Advances and Challenges in Protein-Ligand Docking. **Int. J. Mol. Sci**, v. 11, n. 8, p. 3016-3034, 2010.
- HUANG, Y. et al. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. **Acta Pharmacol Sin**, v. 41, p. 1141-1149, 2020. DOI: 10.1038/s41401-020-0485-4.
- HULSWIT, R. J., DE AAN, C. A., BOSCH, B. J., Proteína Spike do Coronavírus e Mudanças de Tropismo. **Avanços na pesquisa de vírus**, v. 96, p. 29-57, 2016. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.08.004>
- IBRAHIM, A. K. et al. Anti-H5N1 virus flavonoids from *Capparis sinaica* Veill. **Natural product research**, v. 27, n. 22, p. 2149-2153, 2013.
- JAISWAL, D. et al. Effect of *Moringa oleifera* Lam. leaves aqueous extract therapy on hyperglycemic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 123, n. 3, p. 392-396, 2009.
- JIANG, Min et al. Anti-tumor effects and associated molecular mechanisms of myricetin. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 120, p. 109506, 2019.
- JIANG, S. et al. Design, synthesis and antibacterial activities against *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*, *Xanthomonas axonopodis* pv. *Citri* and *Ralstonia solanacearum* of novel myricetin derivatives containing sulfonamide moiety. **Ciência do manejo de pragas**, v. 76, n. 3, p. 853-860, 2020. DOI: 10.1002/ps.5587
- JIN, Z. et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. **Nature**, v. 582, n. 7811, p. 289-293, 2020.
- JOHANN, S. et al. Antifungal activity of five species of *Polygala*. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 42, p. 1065-1075, 2011.
- JUNG, C. H. et al. Anti-asthmatic action of quercetin and rutin in conscious guinea-pigs challenged with aerosolized ovalbumin. **Archives of pharmacal research**, v. 30, p. 1599-1607, 2007.
- KASOLO, J. N. et al. Fitoquímicos e usos de folhas de *Moringa oleifera* em comunidades rurais de Uganda. 2010.

- KHALIL, O. A. K.; KHALIL, S. da S. SARS-CoV-2: taxonomia, origem e constituição. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 5, p. 473-479, 2020.
- KLUMPERMAN J. et al. As proteínas M do coronavírus se acumulam no complexo de Golgi além do local de brotamento do virion. **Journal of Virology**, v. 68, n. 10, p. 6523-6534, 1994.
- KOU, X. et al. Potencial nutracêutico ou farmacológico de *Moringa oleifera* Lam., v. 10, n. 3, p. 343, 2018.
- KUMAZAWA, Y.; KAWAGUCHI, K.; TAKIMOTO, H. Immunomodulating effects of flavonoids on acute and chronic inflammatory responses caused by tumor necrosis factor α . **Current pharmaceutical design**, v. 12, n. 32, p. 4271-4279, 2006.
- KUO, L., MESTRES, P. S. A proteína E do envelope pequeno não é essencial para a replicação do coronavírus murino. **Journal Virology**, v. 77, n. 8, p.4597-4608, 2003. DOI: 10.1128/JVI.77.8.4597-4608.2003.
- LAMB, Y.N. Remdesivir: First Approval. **Drugs**, v. 80, p. 1355–1363, 2020. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01378-w>
- LAMERS, Mart M. et al. As células das vias aéreas humanas impedem a adaptação da cultura de células do sítio de clivagem multibásico do SARS-CoV-2. **Elife**, v. 10, p. e66815, 2021. <https://doi.org/10.7554/eLife.66815>
- LEONE, A.; SPADA, A.; BATTEZZATI, A.; SCHIRALDI, A.; ARISTIL, J.; BERTOLI, S. Cultivation, genetic, ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of *Moringa oleifera* leaves: An overview. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 6, p. 12791-12835, 2015.
- LEONG, C. N. A. et al. Antioxidant flavonoid glycosides from the leaves of *Ficus pumila* L. **Food Chemistry**, v. 109, n. 2, p. 415-420, 2008.
- LETKO, M., MARZI, A., MUNSTER, V. Avaliação funcional da entrada da pilha e do uso do receptor para SARS-CoV-2 e outros betacoronavírus da linhagem B. **Microbiologia da natureza**, v. 5, n. 4, p. 562-569, 2020.
- LI, W. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. **Nature**, v. 426, n. 6965, p. 450-454, 2003.
- LI, Y. et al. Quercetin, inflammation e immunity. **Nutrients**, v. 8, n. 3, p. 167, 2016.
- LIN, H. X. J. et al. Remdesivir in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment: a review of evidence. **Infection**, v. 49, p. 401-410, 2021. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01557-7>
- LIU, X. et al . Molecular Dynamics Simulations and Novel Drug Discovery. **Expert Opin. Drug Discov.**, v. 13, n.1, p. 23-37, 2018.
- LÓPEZ-LÁZARO, M. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 9, n. 1, p. 31-59, 2009.
- LU, O., LU, A., DENISON, M. R. Proteínas intracelulares e *in vitro* traduzidas de 27 kDa contêm a atividade proteinase semelhante a 3C do coronavírus MHV-A59. **Virologia**, v. 222, n. 2, p. 375-382, 1996.
- MACEDO, L. C.; CRUZ, R. S.; MORAIS, F. R.; PAIXÃO, A. E. A.; RUSSO, S. L.; SILVA, G. F Prospecção tecnológica da *Moringa oleifera* Lam. In: II ENCONTRO NACIONAL DE MORINGA, p.1-3, 2010.
- MAHMOOD, K. T.; MUGAL, T.; HAQ, I. U. *Moringa oleifera*: um dom natural - Uma revisão. **Revista de Ciências e Pesquisa Farmacêutica**, v. 2, n. 11, p. 775, 2010.
- MAKKAR, H. P. S., BECKER, K. Nutritional value and antinutritional components of whole and ethanol extracted *Moringa oleifera* leaves. **Anim Feed Sci Tech**, v. 63, p. 211-228, 1996.
- MANJU, V.; BALASUBRAMANIYAN, V.; NALINI, N. Rat colonic lipid peroxidation and antioxidant status: the effects of dietary luteolin on 1, 2-dimethylhydrazine challenge. **Cellular and Molecular Biology Letters**, v. 10, n. 3, p. 535, 2005.
- MATOS, F. J. A. Farmácias vivas: sistema de utilização de plantas medicinais projetado para pequenas comunidades. 4ª ed. Fortaleza: UFC, SEBRAE/CE, 2002.
- MBIKAY, M. Potencial terapêutico das folhas de *Moringa oleifera* na hiperglicemia crônica e dislipidemia: uma revisão. **Fronteiras da farmacologia**, v. 3, p.24, 2012.

- MCBRIDE, R., VAN ZYL, M., FIELDING, B. C. O nucleocapsídeo do coronavírus é uma proteína multifuncional. **Vírus**, v. 6, n. 8, p. 2991-3018, 2014. DOI: 10.3390/v6082991.
- MENG, Xuan-Yu et al. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. **Current computer-aided drug design**, v. 7, n. 2, p. 146-157, 2011. Available from: <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
- MESTRES, P. S. A biologia molecular dos coronavírus. **Advances in Virus Research**, v. 66, n. 1, p. 193-292, 2006. DOI: 10.1016/S0065-3527(06)66005-3.
- MESTRES, P. S. A biologia molecular dos coronavírus. **Avanços na pesquisa de vírus**, v. 66, p. 193-292, 2006.
- MITTRA, B. et al. Luteolin, an abundant dietary component is a potent anti-leishmanial agent that acts by inducing topoisomerase II-mediated kinetoplast DNA cleavage leading to apoptosis. **Molecular Medicine**, v. 6, p. 527-541, 2000.
- MONDAL, S.; RAHAMAN, S. T. Flavonoids: A vital resource in healthcare and medicine. **Pharm. Pharmacol. Int. J.**, v. 8, n. 2, p. 91-104, 2020.
- MORRIS, C. J.; CORTE, D. D. Using molecular docking and molecular dynamics to investigate protein-ligand interactions. **Modern Physics Letters B**, v. 35, n. 8, p. 2130002/1- 15, 2021.
- 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.
- MORTOLA, E., ROY, P. Montagem eficiente e liberação de partículas semelhantes ao coronavírus SARS por um sistema de expressão heterólogo. **FEBS Letters**, v.576, n. 1-2, p. 174-178, 2004. DOI: 10.1016/j.febslet.2004.09.009.
- MOTA, N. M; FORTINI, E. A; LUZ, G. R; VELOSO, M. D. M; FERNANDES, G. W; NUNES, Y. R. F. Influencia do tamanho e da escarificação dos diásporos na emergência e estabelecimento de *Pterodon emarginatus*. *Pesquisa Florestal Brasileira*. V.35 n. 82, p. 2, 2015.
- MOYO, B., MASIKA, P.J., HUGO, A. E MUCHENJE, V. Caracterização nutricional de folhas de Moringa (*Moringa oleifera* Lam.). **Revista Africana de Biotecnologia**, v. 10, n. 60, p.12925-12933, 2011.
- MYKYTYN, A. Z. et al. A entrada de SARS-CoV-2 em organoides das vias aéreas humanas é mediada por serina protease e facilitada pelo sítio de clivagem multibásico. **Elife**, v. 10, p. e64508, 2021. <https://doi.org/10.7554/eLife.64508>
- NARAYANAN, K. et al. Caracterização da interação da proteína M do coronavírus e do nucleocapsídeo em células infectadas. **Journal of Virology**, v.74, n. 17, p. 8127-8134, 2000. DOI: 10.1128/JVI.74.17.8127-8134.2000.
- NASCIMENTO, A. M. Caracterização Farmacognóstica das Folhas de Moringa oleifera. Repositório industrial UFRN. 25, fev-2022 Disponível em < <https://repositorio.ufrn.br/handle/123456789/46748>>. Acesso em 21 de abril. 2022.
- NEUMAN, B. W. et al. Análise estrutural da proteína M na montagem e morfologia do coronavírus. **Journal of Structural Biology**, v.174, n. 1, p. 11-22, 2011. DOI: 10.1016/j.jsb.2010.11.021.
- NIETO-TORRES, J. L. et al. Virologia. **Virology**, v. 415,, n. 2, p. 69-82, 2011. DOI: 10.1016/j.virol.2011.03.029.
- OKWU, D. E.; JOSIAH, C. Avaliação da composição química de *Bryophyllum pinnatum*. **Journal of Science**, v. 6, p. 30-37, 2006.
- OLIVEIRA, G. et al. Moringa Oleifera extrato aquoso da folha diminui a regulação do fator nuclear kappaB e aumenta o efeito citotóxico da quimioterapia em células de câncer de pâncreas. **BMC medicina complementar e alternativa**, v. 13, pp. 212-219, 2013.
- OLIVEIRA, J. L.; OLIVEIRA, G. G.; CASAMATTA, D. A. Usos potenciais de Moringa oleifera e um exame da eficácia antibiótica conferida por extratos de sementes e folhas de M. oleifera usando técnicas de extração

bruta disponíveis para populações indígenas carentes. **Revista Internacional de Pesquisa em Fitoterapia**, v. 3, n. 2, p. 61-71, 2013.

Opinion in Chemical Biology, n.4, 349-358, 2004.

OPREA, T. I.; MATTHE, H. Integrating Virtual Screening in lead Discovery. **Current**

OPSTELTEN, D.J. et al. Interações glicoproteicas do envelope na montagem do coronavírus. **The Journal of Cell Biology**, v. 131, n. 2, p. 339-349, 1995. DOI: 10.1083/jcb.131.2.339.

ORTEGA, J. T. et al. O papel da porção glicosil dos derivados de miricetina na atividade anti-HIV-1 *in vitro*. **AIDS Research and Therapy**, v. 14, p. 57, 2007. DOI: 10.1186/s12981-017-0183-6

ORTEGO J, et al. A ausência da proteína E interrompe a maturação do coronavírus da gastroenterite transmissível na via secretora. **Virology**, v.368, n. 2, p. 296-308, 2007. DOI: 10.1016/j.virol.2007.05.032.

ORTEGO, J. et al. Geração de um vetor viral competente em replicação e deficiente em propagação baseado no genoma do coronavírus de gastroenterite transmissível. **Journal of Virology**, v.76, n. 22, p. 11518-11529, 2002. DOI: 10.1128/JVI.76.22.11518-11529.2002.

OU, X. et al. Characterization of Spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. **Nat Commun**, v. 11, p. 1620, 2020.

ÖZCAN, M. M. Moringa spp: Composition and bioactive properties. **South African Journal of Botany**, v. 129, p. 25-31, 2020.

PADAYACHEE, B.; BAIJNATH, H. Uma revisão abrangente atualizada das propriedades medicinais, fitoquímicas e farmacológicas de Moringa oleifera. **Revista Sul-Africana de Botânica**, v. 129, p. 304-316, 2020.

PATRA, B. et al. Transcriptional regulation of secondary metabolite biosynthesis in plants. **Biochimica et Biophysica Acta**, p. 1236 – 1247, 2013.

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: 03 de junho de 2023.

PROJETO VERDE. Moringa. Disponível em: <<https://appverde.wordpress.com/2015/09/17/moringa-moringa-oleifera/>>. Acesso em: 30/07/2023.

PRUISSERS, A. J. et al. Remdesivir Inhibits SARS-CoV-2 in Human Lung Cells and Chimeric SARS-CoV Expressing the SARS-CoV-2 RNA Polymerase in Mice. **Cell reports**, v. 32, n. 3, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107940>

RAMOS, R. M. et al. Interaction of wild type, G68R and L125M isoforms of the arylamine-N-acetyltransferase 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.

RAZIS, A. A., IBRAHIM, M. D., KNTAYYA, S. B. Benefícios para a saúde de Moringa oleifera. **Asiático pac J câncer prev**, v. 15, n. 20, p.8571-8576, 2014.

RAZIS, A. F. A.; MUHAMMAD, D. I.; SAIE, B. K. Heart benefits of Moringa oleifera. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 20, p. 8571-8576, 2014.

REDONDO, N. et al. Proteínas acessórias do SARS-CoV-2 na patogênese viral: conhecidas e desconhecidas. **Fronteiras em Imunologia**, v. 12, p. 708264, 2021.

REN, R., YIN, S., LAI, B. et al. A miricetina antagoniza o potenciador derivado do sêmen da formação de infecção viral (SEVI) e influencia a sua atividade de aumento da infecção. **Retrovirologia**, v. 15, p. 49, 2018. DOI:10.1186/s12977-018-0432-3

- REN, W. et al. Flavonoids: promising anticancer agents. **Medicinal research reviews**, v. 23, n. 4, p. 519-534, 2003.
- 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. 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.
- ROTHAN, H. A.; BYRAREDDY, S. N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of autoimmunity**, p. 102433, 2020.
- RUCH, T. R., MACHAMER, C. E. O domínio hidrofóbico da proteína E do vírus da bronquite infecciosa altera a via secretora do hospedeiro e é importante para a liberação de vírus infecciosos. **Journal of Virology**, v.85, n. 2, p. 675-685, 2011. DOI: 10.1128/JVI.01570-10.
- SABER-AYAD, M. et al. Current status of baricitinib as a repurposed therapy for COVID-19. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 7, p. 680, 2021.
- SANTANA F. J. F; PERIN J. N; BILEGO U. O; RABELO R. E; VULCANI V. A. S; DE PAULA E. M. N. Intoxicação espontânea por *Pterodon emarginatus* (Fabaceae) em bovinos no Estado de Goiás. Repositório Institucional UFG. Regional Goiânia, p. 485-486, 2012.
- SARAIVA, L.C. F; MAIA, W. M. N; LEAL, F. R; FILHO, L. M. M; FEITOSA, C. M. Triagem fotoquímica das folhas de *Moringa oleífera*. Boletim informativo Geun. v.9, n.2, abril, 2018. Disponível em <<https://revistas.ufpi.br/index.php/geum/article/view/6360/4269>>. Acesso em 21 de abril. 2022.
- SCHOEMAN, D.; FIELDING, B. C. Proteína do envelope do coronavírus: conhecimento atual. **Revista de Virologia**, v. 16, n. 69, p. 2-22, 2019. doi:10.1186/s12985-019-1182-0
- SEELIGER, D.; DE GROOT, B. L. Ligand docking and binding site analysts with PyMOL, and Autodock/Vina. *J Comput Aided Mol Des.*, v. 24, p. 417-422, 2010.
- SEMWAL, Deepak Kumar et al. Miricetina: Uma molécula dietética com diversas atividades biológicas. **Nutrientes**, v. 8, n. 2, p. 90, 2016.
- SHEAHAN, Timóteo P. et al. Um antiviral de amplo espectro biodisponível por via oral inibe o SARS-CoV-2 e o coronavírus endêmico, epidêmico e de morcego múltiplo. **Biorxiv**, p. 2020.03. 19.997890, 2020.
- SILVEIRA, P. et al. Effect of rutin and chloroquine on White Leghorn chickens infected with *Plasmodium* (Bennettinia) juxtanucleare. **Tropical animal health and production**, v. 41, p. 1319-1323, 2009.
- SIU, Y. et al. As proteínas estruturais M, E e N do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave são necessárias para a montagem, o tráfego e a liberação eficientes de partículas semelhantes ao vírus. **Journal Virology**, v. 82, n. 22, p.11318-11330, 2008. DOI: 10.1128/JVI.01052-08.
- SOLIS, F. J.; WETS, R. J.-B. Minimization by random search techniques. **Mathematics of operations research**, v. 6, n. 1, p. 19-30, 1981.
- SOLOWARA, A. Plantas Medicinais e Medicina Tradicional na África. John Wiley e Filhos, 1993, p. 119.
- STEBBING, J.; SÁNCHEZ NIEVAS, G.; FALCONE, M.; et al. A inibição de JAK reduz a infectividade hepática do SARS-CoV-2 e modula as respostas inflamatórias para reduzir a morbidade e a mortalidade. **Sci Adv**, v. 6, n. 43, p. eabe4724, nov. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abe4724>.
- STOBART, C. C. et al. A troca quimérica de proteases nsp5 do coronavírus (3CLpro) identifica determinantes regulatórios comuns e divergentes da atividade da protease. **Revista de virologia**, v. 87, n. 23, p. 12611-12618, 2013.
- TASDEMIR, D. et al. Antitrypanosomal and antileishmanial activities of flavonoids and their analogues: *in vitro*, *in vivo*, structure-activity relationship, and quantitative structure-activity relationship studies. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 50, n. 4, p. 1352-1364, 2006.

TEIXEIRA, E. M., CARVALHO, M. R., NEVES, V. A., SILVA, M. A., ARANTES-PEREIRA, L. Características químicas e fracionamento de proteínas de *Moringa oleifera* Lam. Folhas. **Química de alimentos**, v. 147, p. 51-54, 2014.

TIKELLIS, C., THOMAS M.C. A enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) é um modulador chave do sistema renina angiotensina na saúde e na doença. **Revista Internacional de Peptídeos**, v. 2012, 2012.

TORTORICI, M. A., VEESLER, D. Structural insights into coronavirus entry. **Adv Virus Res**, v. 105, p. 93-116, 2019. doi:10.1016/bs.aivir.2019.08.002.

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.* 2009, 31, 455-461.

TOWLER, P. et al. ACE2 X-ray structures reveal a large hinge-bending motion important for inhibitor binding and catalysis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 17, p. 17996-18007, 2004.

UMAR, S. et al. Protective effect of rutin in attenuation of collagen-induced arthritis in Wistar rat by inhibiting inflammation and oxidative stress. **Indian Journal of Rheumatology**, v. 7, n. 4, p. 191-198, 2012.

VATTEM, D. A.; SHETTY, K. Biological functionality of ellagic acid: a review. **Journal of food biochemistry**, v. 29, n. 3, p. 234-266, 2005.

VENKATAGOPALAN, P. et al. Virologia. **Virology**, v. 478, p. 75-85, 2015. DOI: 10.1016/j.virol.2015.02.005.

V'KOVSKI, P. et al. Biologia e replicação do coronavírus: implicações para o SARS-CoV-2. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 3, p. 155-170, 2021.

VLASOVA, A. N. et al. A reatividade cruzada antigénica bidirecional entre o coronavírus severo da síndrome respiratória aguda severa (SARS-CoV) e o CoVs animal do grupo 1 é mediada através de um sítio antigenic na região N-terminal da nucleoproteína SARS-CoV. **Revista de virologia**, v. 81, n. 24, p. 13365-13377, 2007. <https://doi.org/10.1128/JVI.01169-07>

WALLACE, A. C., LASKOWSKI, R. A., THORNTON, J. M. LIGPLOT: um programa para gerar diagramas esquemáticos de interações proteína-ligante, Engenharia de Proteínas, Design e Seleção, v. 8, n. 2, p. 127-134, fevereiro de 1995. <https://doi.org/10.1093/protein/8.2.127>

WALLS, A. C. et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 281-292, 2020.

WANG, L., WU, H., YANG, F., DONG, W. Os efeitos protetores da miricetina contra doenças cardiovasculares. **Jornal de Ciência Nutricional e Vitaminologia**, v. 65, n. 6, p. 470-476, 2019. DOI: 10.3177/jnsv.65.470.

WANG, Q. et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. **Cell**, p. 1-11, 2020.

WANG, W. et al. The biological activities, chemical stability, metabolism and delivery systems of quercetin: A review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 56, p. 21-38, 2016.

WANG, W.; TANG, J.; WEI, F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 4, p. 441-447, 2020.

WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> [Acesso em 07 de Maio de 2023].

WU, D. et al. O surto do SARS-CoV-2: o que nós sabemos. *International Journal of Infectious Diseases*. Published online March 12, 2020- Traduzido por Programa de Voluntariado Acadêmico da UFPR, in: <http://www.toledo.ufpr.br/portal/artigos1cientificos-covid-19>. Acesso em 05/06/2023.

XU, H. et al. Alta expressão do receptor ACE2 do 2019-nCoV nas células epiteliais da mucosa oral. **Revista Internacional de Ciências Orais**, v. 12, n. 1, p. 1-5, 2020.

XU, Y. et al. DNA damaging activity of ellagic acid derivatives. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 11, n. 7, p. 1593-1596, 2003.

YAN, R. et al. Structure of dimeric full-length human ACE2 in complex with B0AT1. **bioRxiv**, v.1, n. 1, p. 1-20, 2020.

YI, L. et al. Small molecules blocking the entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into host cells. **Journal of virology**, v. 78, n. 20, p. 11334-11339, 2004.

YU, F. et al. Medidas para diagnosticar e tratar infecções por um novo coronavírus responsável por um surto de pneumonia originário de Wuhan, na China. **Microbes and infection**, v. 22, n. 2, p. 74-79, 2020. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.01.003

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.

ZHOU, P. et al. Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in 2 humans and its potential bat origin. **J Chem Inf Model**, v. 53, n. 9, p. 1689-1699, 2013.

ZHOU, P. et al. Um surto de pneumonia associado a um novo coronavírus de provável origem de morcego. **Natureza**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.

ZHU, N. et al. Um novo coronavírus de pacientes com pneumonia na China, 2019. **Revista New England de Medicina**, 2020.

ZHU, X.; ZHANG, H.; LO, R. Phenolic compounds from the leaf extract of artichoke (*Cynara scolymus* L.) and their antimicrobial activities. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 52, n. 24, p. 7272-7278, 2004.

ZISMAN, L. S. et al. Increased angiotensin-(1-7)-forming activity in failing human heart ventricles: Evidence for upregulation of the angiotensin-converting enzyme homologue ACE2. **Circulation**, v. 108, n. 14, p. 1707-1712, 2003.