

A UTILIZAÇÃO DE MÉTODOS DE MODELAGEM MOLECULAR NO PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS

Amanda Marques de Lima¹
Silvânia Narielly Araújo Lima²
José Alexandre de Souza Luis³

RESUMO

Os métodos de Modelagem Molecular são ferramentas úteis usadas na Química Medicinal para o desenvolvimento e planejamento racional de fármacos. Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica exploratória sobre a teoria básica e a utilização da Dinâmica Molecular e do *Docking* Molecular na descoberta e planejamento de candidatos a novos fármacos baseado na estrutura do receptor (SBDD). Para tal, foram utilizados artigos científicos encontrados nos idiomas inglês e português nas bases de dados: *Scielo*, *PubMed*, Google acadêmico, etc. As interações intermoleculares são fundamentais para que a molécula bioativa tenha efeito biológico, por isso, podem ser as principais determinantes da ação da molécula. A Dinâmica Molecular e o *Docking* Molecular são métodos distintos, porém, são os mais utilizados para analisar as interações ligante-receptor, sendo úteis tanto para a identificação de moléculas com atividade biológica quanto para a otimização das propriedades de compostos já descobertos, que permite a obtenção de fármacos menos tóxicos e o aprimoramento da sua farmacocinética e farmacodinâmica. Devido aos avanços e a confiabilidade dos resultados, nos últimos anos tem ocorrido um enorme progresso na utilização desses métodos para o planejamento de fármacos, apresentando grande aplicabilidade na busca de compostos eficazes para diversas doenças e proporcionando um maior desenvolvimento nessa área farmacêutica.

Palavras-chave: Fármacos, Interações Ligante-receptor, Dinâmica Molecular, *Docking* Molecular.

INTRODUÇÃO

A Química Medicinal é uma ciência interdisciplinar que abrange aspectos importantes das ciências farmacêuticas, da medicina, biologia, química, física e da computação. A Química Medicinal envolve a descoberta, desenvolvimento, identificação e interpretação do mecanismo de ação molecular de compostos biologicamente ativos (NAMBA; SILVA; SILVA, 2008). Assim, essa ciência estuda as origens moleculares da atividade biológica dos fármacos, determinando os parâmetros que relacionam a estrutura química e a atividade (do inglês, *structure-activity relationships*, ou SARS) e aplicando estes fundamentos no

¹ Mestranda em Química pela Universidade Federal de Pernambuco - UFPE, amanda.aml002@gmail.com;

² Graduanda em Farmácia pela Universidade Federal de Campina Grande – UFCG, *campus* Cuité-PB, silvania.narielly@estudante.ufcg.edu.br;

³ Professor orientador: Doutor, Unidade Acadêmica de Saúde, Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, *campus* Cuité-PB, jose.alixandre@professor.ufcg.edu.br;

planejamento racional dos fármacos (GUIDO; ANDRICOPULO, 2008; NAMBA; DA SILVA; DA SILVA, 2008).

O planejamento racional de fármacos consiste em estratégias de planejamento fundamentadas na fisiopatologia das doenças, no estudo de vias bioquímicas e na seleção de alvos moleculares (SILVA *et al.*, 2020). O conhecimento das estruturas de alvos macromoleculares ou das interações entre ligante-receptor permite a aplicação dessas estratégias de planejamento racional de fármacos, pois ajuda a obter e analisar as propriedades e características dos ligantes bioativos de interesse (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010). Dessa forma, as interações intermoleculares são fundamentais para que a molécula bioativa tenha efeito biológico ou farmacológico, por isso, podem ser as principais determinantes da ação da molécula.

Obter a estrutura molecular de uma substância e analisar as interações entre ligante-receptor a partir de métodos experimentais não é uma tarefa simples, além de existirem poucos métodos capazes de realizar esses experimentos (BARREIRO *et al.*, 1997). O planejamento racional de fármacos auxiliado por computador (do inglês, *Computer-Assisted Drug Design*, ou CADD) surgiu, no entanto, como uma alternativa para obter essas informações, particularmente após o desenvolvimento de programas capazes de simular precisamente a estrutura e interações entre ligante-receptor (ŚLEDŹ; CAFLISCH, 2018). Devido aos grandes avanços computacionais, das técnicas e dos algoritmos de simulações, e da crescente diminuição do custo computacional e aumento no desempenho e confiabilidade dos programas e recursos, a Modelagem Molecular vem sendo cada vez mais utilizada em diversos processos biológicos, em especial, no desenvolvimento e planejamento de fármacos (SILVA *et al.*, 2020).

A Modelagem Molecular consiste em um conjunto de ferramentas para a construção, edição e visualização, análise e armazenamento de sistemas moleculares complexos, podendo ser utilizada em estratégias de modelagem direta e indireta de novos fármacos (BARREIRO *et al.*, 1997). Dessa forma, os métodos de Modelagem Molecular conseguem simular com grande eficácia a interação entre um ligante-proteína, tornando possível a obtenção de resultados da relação quantitativa da estrutura e sua atividade biológica (SANT'ANNA, 2009). O seu emprego nos estudos em Química Medicinal vai desde a identificação, seleção e otimização de moléculas candidatas até a proposição de novas entidades químicas para uso clínico (GUIDO; ANDRICOPULO, 2008).

As ferramentas de CADD empregadas para o estudo do metabolismo de fármacos são divididas em: planejamento de fármacos baseado na estrutura do receptor (SBDD, do inglês

Structure-Based Drug Design) e planejamento de fármacos baseado na estrutura do ligante (LBDD, do inglês *ligand-based drug design*) (ŚLEDŹ; CAFLISCH, 2018). O LBDD é independente do receptor/enzima, sendo os métodos QSAR, CoMFA, Volsurf e Meteor os mais utilizados. O SBDD é dependente do receptor/enzima, por isso, o *Docking* e a Dinâmica Molecular são os métodos computacionais mais utilizados nessas análises.

Os métodos de SBDD se baseiam no conhecimento do arranjo topológico de alvos biológicos, logo, utilizam como pré-requisito dados 3D detalhados da macromolécula em estudo. Essa informação pode ser obtida mediante a análise de estruturas cristalográficas, de RMN ou de modelagem por homologia. Nesta revisão, será dado enfoque aos métodos SBDD. Os princípios dos métodos SBDD evoluíram com os conceitos de reconhecimento molecular na superfície da proteína. O CADD baseado na estrutura do receptor oferece suporte à identificação de ocorrências e à otimização da química medicinal, abordando duas tarefas principais: prever como pequenas moléculas se ligam à proteína-alvo e estimar a afinidade de ligação (relativa) (ŚLEDŹ; CAFLISCH, 2018).

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre a teoria básica e a utilização da Dinâmica Molecular e do *Docking* Molecular na descoberta e planejamento de candidatos a novos fármacos, baseado na estrutura do receptor (SBDD).

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão bibliográfica exploratória, através de artigos científicos encontrados nos idiomas inglês e português gratuitamente nos bancos de dados como: *Scielo*, PubMed e Google acadêmico, bem como consulta em livros, revistas especializadas, trabalhos de conclusão de curso, dissertações, teses, entre outros. Os critérios de inclusão foram os títulos e resumos identificados ao tema, onde foram selecionados 50 artigos, que apresentaram informações relevantes para elaboração do presente estudo. Subsequentemente, foram excluídos 11 dos artigos selecionados, pois desviaram do tema abordado ou não apresentaram relevância. Permitindo assim, tomar maiores conhecimentos sobre o estudo e dar mais riqueza de informação ao trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As simulações computacionais são bastante empregadas nos projetos de planejamento e desenvolvimento de novos fármacos, podendo ser utilizadas desde a identificação de

moléculas com atividade biológica até a otimização de propriedades de compostos líderes (GUIDO; ANDRICOPULO, 2008; ŚLEDŹ; CAFLISCH, 2018). Dessa forma, a escolha do método irá depender de diversos fatores e do sistema de interesse, bem como do tempo computacional e da precisão dos resultados. Estes métodos compreendem estratégias computacionais capazes de prever os sítios estruturais lábeis ao metabolismo, prever o metabólito potencial e pressagiar a interação de um determinado fármaco com a enzima metabolizadora-alvo (FERREIRA *et al.*, 2015; NAMBA; SILVA; SILVA, 2008).

Docking Molecular

O *Docking* Molecular, ou docagem molecular, foi introduzido no início da década de 1980 e, desde então, tem contribuído tanto na fase de descoberta de novas moléculas bioativas quanto na otimização de compostos bioativos já conhecidos, melhorando características como potência e afinidade, propriedades farmacocinéticas, etc. (GUIDO; ANDRICOPULO, 2008). Esse é um dos métodos computacionais mais frequentemente utilizados em SBDD devido à sua capacidade de prever, com um grau substancial de precisão, a conformação de ligantes de moléculas pequenas no local de ligação do alvo apropriado (FERREIRA *et al.*, 2015).

A identificação das conformações de ligação prováveis por meio do *Docking* Molecular requer duas etapas: a exploração de um grande espaço conformacional, representando vários modos de ligação potenciais; a previsão precisa da energia de interação associada a cada uma das conformações de ligações previstas, ou seja, a avaliação da afinidade de cada um destes modos de ligação, usando uma função de score, ou *Docking Score* (DIAS; AZEVEDO; WALTER, 2008; MAGALHÃES; DARDENNE, 2014).

A função de score é utilizada para eleger os melhores modos de ligação, aqueles que são mais próximos dos obtidos experimentalmente, de acordo com os campos de força de Mecânica Molecular e dos parâmetros empíricos de cálculos de energia livre (FERREIRA *et al.*, 2015). As forças de interação, como Van der Waals, coulombianas, ligações de hidrogênio, entre outras, são de suma importância nessas interações, por isso, a soma de todas elas é que fornece o *Docking Score* (FERREIRA *et al.*, 2015).

O algoritmo utilizado nos programas de *Docking* Molecular realiza essas tarefas de explorar o espaço configuracional e de avaliar a energia de interação através de um processo cíclico, no qual a conformação do ligante é avaliada por funções de pontuação específicas (MAGALHÃES; DARDENNE, 2014). Este processo é realizado até convergir para uma solução de energia mínima, ou seja, até ocorrer a minimização de energia do sistema (PAGADALA; SYED, 2017; YURIEV; ADOSTINO; RAMSLAND, 2011). A partir disso, é

possível verificar qual fármaco é capaz de se ajustar ao sítio ativo de um receptor, tanto geometricamente quanto quimicamente (FERREIRA *et al.*, 2015).

Há diversos *softwares* para realização do *Docking* de pequenas moléculas flexíveis em estruturas de proteínas, principalmente de estruturas de proteínas rígidas. Alguns programas para realização dessas simulações são o AutoDock Vina, GOLD, MOE-Dock e HADDOCK, sendo que este último tem apresentado bastante sucesso na resolução de um grande número de modelos precisos para complexos proteína-proteína (PAGADALA; SYED, 2017).

O *Docking* Molecular possibilita a investigação dos modos de ligação e as interações intermoleculares e energias correspondentes que estabilizam o complexo ligante-receptor. Uma das principais características no processo de *Docking* é a capacidade de simular diversos modos de ligação observados experimentalmente através das conformações aplicadas (YURIEV; APOSTOLINO; RAMSLAND, 2011).

O *Docking* também pode ser utilizado na triagem virtual de ligantes (*Virtual Screening*), sendo este um método indispensável para auxiliar na descoberta de medicamentos por intermédio da pesquisa de numerosas bibliotecas de pequenas moléculas (MARINHO *et al.*, 2020; (YURIEV; APOSTOLINO; RAMSLAND, 2011). Marinho *et al.* (2020), por exemplo, realizaram a triagem virtual com base na ancoragem molecular de possíveis inibidores da protease principal da COVID-19, como a Azitromicina, Baricitinibe, Hidroxicloroquina, Cloroquina, Quinacrina e Ruxolitinibe. Eles observaram que todos os inibidores se ligaram ao mesmo sítio de enzima, no domínio III da protease principal do SARS-COV-2, indicando que estes têm efeito de inibir tal enzima.

Existem diversas aplicações do uso do *Docking* na descoberta de fármacos, como na avaliação de inibidores da aromatase para o tratamento do câncer de mama (SUVANNANG *et al.*, 2011) e da acetilcolinesterase para o tratamento da doença de Alzheimer (CHENG *et al.*, 2020; MEDEIROS FILHO *et al.*, 2020), na busca de medicamentos contra a COVID-19 (SINGH; FLOREZ, 2020).

Dinâmica Molecular

As simulações de *Docking* em solvente ainda é um desafio, pois, é difícil prever quais moléculas de solvente são obrigatórias no local de ligação e quais podem ser deslocadas pelo ligante de entrada (ŚLEDŹ; CAFLISCH, 2018). No entanto, as simulações de Dinâmica Molecular com solvente explícito são úteis para realizar essas análises (ŚLEDŹ; CAFLISCH, 2018).

A Dinâmica Molecular (do inglês, *Molecular Dynamics*, ou MD) é baseada nos princípios da Mecânica Clássica, gerando informações sobre o comportamento dinâmico do sistema, ao nível microscópico, incluindo posições e velocidades atômicas (SCHLICK, 2010). Assim, busca-se estimar as propriedades de equilíbrio e dinâmica de sistemas complexos que não podem ser calculados analiticamente. Este método considera a flexibilidade temporal do sistema, permitindo explorar variações conformacionais registradas em um arquivo de trajetória. Há diversos programas de domínio público e privado para cálculos de MD, como o GROMACS, TINKER, AMBER, etc (SCHLICK, 2010; NAMBA; SILVA; SILVA, 2008).

Com base na Mecânica Molecular (MM), as moléculas são tratadas como uma coleção de átomos que pode ser descrita por forças newtonianas, ou seja, são tratadas como uma coleção de partículas mantidas unidas por forças harmônicas ou elásticas. As interações intermoleculares e intramoleculares são descritas através de potenciais. Um conjunto completo dos potenciais de interação entre as partículas é referido como campo de força, o qual é usado para calcular a energia e a geometria de uma molécula (ALLEN; TILDESLEY, 2017). Em geral, estas constantes de força são parametrizadas através de dados experimentais e sua escolha depende do sistema a ser estudado. Os campos de força mais utilizados são o AMBER; CHARMM; MM+; OPLS e GROMOS96 (NAMBA; SILVA; SILVA, 2008).

O método de simulação de MD é baseado na segunda lei de Newton ou na equação do movimento,

$$F = ma,$$

onde **F** é a força exercida sobre a partícula, **a** é sua aceleração e **m** é sua massa (ALLEN; TILDESLEY, 2017). Ou seja, a partir do conhecimento da força de cada átomo, é possível determinar a aceleração de cada átomo do sistema.

A energia potencial é função das posições atômicas de todos os átomos do sistema. Devido à natureza complicada dessa função, não há solução analítica para as equações de movimento, por isso, elas devem ser resolvidas numericamente. Vários algoritmos numéricos foram desenvolvidos para integrar as equações de movimento, sendo mais utilizado o algoritmo de Verlet (ALLEN; TILDESLEY, 2017; SILVA; SILVA, 2008).

A integração das equações de movimento produz, então, uma trajetória que descreve as posições, velocidades e acelerações das partículas conforme variam com o tempo (NAMBA; SILVA; SILVA, 2008). Por meio dessa trajetória, os valores médios das propriedades, como a energias potencial e cinética do sistema, podem ser determinadas, utilizando a mecânica estatística para a conversão dessas informações microscópicas em

observáveis macroscópicos, como pressão, energia, temperatura, volume, entropia, e capacidades caloríficas (ANDRADE, 2021; GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA 2010).

A Mecânica Estatística fornece, assim, as expressões matemáticas rigorosas que relacionam as propriedades macroscópicas obtidas na simulação de MD à distribuição e ao movimento dos átomos e moléculas do sistema de N-corpos. Dessa forma, as simulações de MD fornecem os meios para resolver a equação de movimento das partículas e avaliar essas fórmulas matemáticas (ALLEN; TILDESLEY, 2017).

O conjunto de configurações e propriedades mantidas constantes durante a integração das equações de Newton, que representam o estado do sistema, é chamado *ensemble*. Existem diferentes *ensembles*, os quais são escolhidos dependendo das propriedades de interesse do sistema (SILVA; SILVA, 2008). Além disso, para descrever corretamente o sistema é necessário a utilização de condições periódicas de contorno, eliminando efeitos das interações das moléculas que estão na borda da caixa de simulação, bem como de um raio de corte, o qual é normalmente a metade do tamanho da caixa (NAMBA; SILVA; SILVA, 2008).

As simulações de MD permitem, assim, a investigação da estrutura, propriedades termodinâmicas e cinéticas, bem como das funções e interações das biomoléculas e dos seus respectivos complexos no processo de planejamento de fármacos (DE OLIVEIRA, 2018). Esta técnica incorpora flexibilidade tanto do ligante quanto do receptor, melhorando suas interações e reforçando a complementaridade entre eles, facilitando a otimização do candidato a fármaco (NAMBA; SILVA; SILVA, 2008). As simulações de MD podem ser, portanto, utilizadas para mapear os locais de ligação do ligante e analisar as vias de ligação (HUANG; CAFLISCH, 2011; ŚLEDŹ; CAFLISCH, 2018). Essas simulações foram úteis, por exemplo, na determinação dos locais de ligação e conformações ligadas de inibidores alostéricos do receptor M2 muscarínico de acetilcolina (DROR *et al.*, 2013).

A MD também pode ser realizada em solvente, o que permite um maior entendimento do papel da água e seus efeitos na estabilidade do complexo. Essas envolvendo a utilização de cossolventes orgânicos com grupos funcionais capazes de mimetizar tipos específicos de interações tem sido utilizada na análise de sítios de interação existentes em proteínas, revelando locais de interação que poderiam não ser identificados em uma simples simulação com água pura (ANDRADE, 2021).

Existem dois modelos de solvatação que podem ser utilizados para realizar simulações de MD de sistemas solvatados: o modelo de solvatação explícita e implícita. No modelo de solvatação explícita, são incorporadas explicitamente centenas ou milhares de moléculas do solvente ao sistema. Por outro lado, no modelo de solvatação implícita, considera-se a

influência média do solvente através da estimativa direta da energia livre de solvatação, onde as moléculas do solvente são substituídas por um contínuo dielétrico que apresenta a mesma constante dielétrica do solvente de interesse (NAMBA; SILVA; SILVA, 2008). Em sistemas grandes, tais como os formados por proteínas, torna-se necessário a utilização de modelos de solvatação implícita, que reduzem o custo computacional das simulações (BARBOSA, 2012).

Vários trabalhos a partir de simulações de MD estão disponíveis na literatura e atestam a importância e o potencial desta técnica (ANDRADE, 2021; RODRIGUES; COSTA; MOLFETTA, 2020). Buch, Giorgino e de Fabritiis (2011), por exemplo, utilizaram simulações MD para reproduzir os modos de ligação do complexo inibidor de enzima tripsina-benzamidina. Andrade (2021) investigou sítios inéditos e proposição de novos ligantes para a proteína de morte celular programada I (PD-1) através de MD e triagem virtual, e identificou que as subestruturas químicas associadas ao fenol, benzeno e imidazol possibilitaram maior estabilidade na interação com a região da alça C'D dessa proteína, indicando a importância de regiões cíclicas e aromáticas na interação com o sítio.

As simulações de MD também podem ser complementadas com simulações por *Docking* Molecular e vice-versa (ŚLEDŹ; CAFLISCH, 2018). As simulações de MD podem ser usadas durante a preparação do receptor de proteína, antes da realização do *Docking* Molecular (ALONSO; BLIZNYUK; GREASY, 2006), para otimizar sua estrutura e considerar a flexibilidade da proteína, para incluir os efeitos do solvente e considerar o ajuste induzido, no cálculo das energias livres de ligação, para fornecer uma classificação precisa dos ligantes potenciais

Khan *et al.* (2020) realizaram estudos de compostos naturais marinhos como inibidores potentes contra a principal protease da SARS-COV-2, cujas estruturas foram preparadas para *Docking* e o complexo com boa pontuação de *Docking* foi submetido a simulações de MD, e obtiveram resultados promissores para inibição de tal enzima. Carlsson, Boukharta e Åqvist (2008) também utilizaram esses métodos combinados com cálculos de energia livre de ligação (método LIE, *Linear Interaction Energy*) para prever os modos de ligação e estimar as energias livres de ligação de 43 inibidores não nucleosídeos da enzima transcriptase reversa do HIV-1 (NAMBA; SILVA; SILVA, 2008). Ngo e Li (2013) utilizaram o *Docking* e a Dinâmica Molecular para analisar a eficácia de produtos naturais no tratamento da Doença de Alzheimer, e identificaram que a Dracorrubina e Taraxerol são eventualmente mais promissores do que Curcumina, que está sob teste clínico.

Portanto, tanto a MD quanto o *Docking* demonstraram ser úteis e, atualmente, são as principais na aplicação de métodos CADD baseados na estrutura de proteínas, pois apresentaram resultados confiáveis tanto na fase inicial de identificação do ligante quanto na fase avançada dos projetos de descoberta de fármacos (ŚLEDŹ; CAFLISCH, 2018). Para a identificação dos modos de ligação e as interações intermoleculares entre ligante-proteína rígida, o *Docking* é o método de escolha (ŚLEDŹ; CAFLISCH, 2018). Por outro lado, as simulações de MD são utilizadas para a otimização de ligante, análise da flexibilidade do ligante e do receptor, cálculos de energia livre e precisão da afinidade de ligação em solvente (ALONSO; BLIZNYUK; GREASY, 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foi realizada uma breve análise bibliográfica sobre a teoria e a utilização de dois métodos de Modelagem Molecular no planejamento de fármacos baseado na estrutura do receptor, sendo eles o *Docking* e a Dinâmica Molecular. Pôde-se analisar que essas ferramentas são úteis tanto na fase inicial (identificação de ligante) quanto na fase avançada (otimização de ligante) de projetos de descoberta de fármacos baseado na estrutura do receptor. Ambos os métodos apresentam ótimos resultados em diferentes aplicações, possibilitando o planejamento racional de fármacos com biodisponibilidade satisfatória, baixa toxicidade e de metabolismo adequado.

Para a identificação dos modos de ligação entre ligante-proteína pode-se utilizar o *Docking*, ao passo para a otimização do ligante, análise da flexibilidade do ligante e do receptor, cálculos de energia livre e precisão da afinidade de ligação em solvente, pode-se utilizar as simulações por Dinâmica Molecular. O tratamento adequado de questões como efeitos do solvente, efeitos entrópicos e flexibilidade do receptor são os principais desafios das simulações com *Docking* Molecular. No entanto, ambas as ferramentas podem ajudar aos pesquisadores a desenvolverem fármacos que possuem maiores vantagens farmacodinâmicas e farmacocinéticas, bem como maior absorção e menos efeitos adversos. Para trabalhos futuros, pretende-se realizar uma análise dos principais métodos e resultados obtidos no planejamento de fármacos baseado na estrutura do ligante (LBDD), dando enfoque ao método QSAR e CoMFA.

REFERÊNCIAS

ALLEN, M. P.; TILDESLEY, D. J. **Computer simulation of liquids: Second edition.** Computer Simulation of Liquids: Second Edition, 2017. p. 1–626.

ALONSO, H.; BLIZNYUK, A. A.; GREASY, Jill E. Combining docking and molecular dynamic simulations in drug design. **Medicinal research reviews**, v. 26, n. 5, p. 531-568, 2006.

ANDRADE, L. M. **Investigação de sítios inéditos e proposição de novos ligantes para a proteína de morte celular programada I através de dinâmica molecular e triagem virtual.** 2021. Dissertação (Mestre em Biotecnologia de Recursos Naturais) - Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2021.

BARBOSA, W. P. *et al.* **Estudo do efeito da solvatação aquosa sobre os parâmetros geométricos da carbamazepina usando a dinâmica molecular de Car-parrinello.** 2012. Dissertação (Mestre em Físico-Química) - Universidade Estadual de Goiás. Anápolis, 2012.

BARREIRO, E. J. *et al.* Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. **Química nova**, v. 20, n. 3, p. 300-310, 1997.

BUCH, I.; GIORGINO, T.; DE FABRITIIS, G. Complete reconstruction of an enzyme-inhibitor binding process by molecular dynamics simulations. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 25, p. 10184-10189, 2011.

CARLSSON, J.; BOUKHARTA, L.; ÅQVIST, J. Combining docking, molecular dynamics and the linear interaction energy method to predict binding modes and affinities for non-nucleoside inhibitors to HIV-1 reverse transcriptase. **Journal of medicinal chemistry**, v. 51, n. 9, p. 2648-2656, 2008.

CHENG, ZQ *et al.* Molecular-docking-guided design and synthesis of new IAA-tacrine hybrids as multifunctional AChE/BChE inhibitors. **Bioorganic chemistry**, v. 83, p. 277-288, 2019.

DE OLIVEIRA, A. M. **Introdução à modelagem Molecular para Química, Engenharia e Biomédicas: fundamentos e exercícios.** Curitiba: Appris Editora e Livraria Eireli-ME, 2018.

DIAS, R.I; DE AZEVEDO, Jr; WALTER, F. Molecular docking algorithms. **Current drug targets**, v. 9, n. 12, p. 1040-1047, 2008.

DROR, R. O. *et al.* Structural basis for modulation of a G-protein-coupled receptor by allosteric drugs. **Nature**, v. 503, n. 7475, p. 295-299, 2013.

FERREIRA, L. G. *et al.* Molecular docking and structure-based drug design strategies. **Molecules**, v. 20, n. 7, p. 13384-13421, 2015.

GUEDES, I. A.; DE MAGALHÃES, Camila S.; DARDENNE, Laurent E. Receptor–ligand molecular docking. **Biophysical reviews**, v. 6, n. 1, p. 75-87, 2014.

GUIDO, R. VC; ANDRICOPULO, A. D. Modelagem molecular de fármacos. **Revista Processos Químicos**, v. 2, n. 4, p. 24-36, 2008.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 24, n. 70, 2010.

HUANG, D.; CAFLISCH, A. Small molecule binding to proteins: affinity and binding/unbinding dynamics from atomistic simulations. **ChemMedChem**, v. 6, n. 9, p. 1578-1580, 2011.

KHAN, M. T. *et al.* Marine natural compounds as potents inhibitors against the main protease of SARS-CoV-2—a molecular dynamic study. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, p. 1-11, 2020.

MARINHO, E. M. *et al.* Virtual screening based on molecular docking of possible inhibitors of Covid-19 main protease. **Microbial Pathogenesis**, v. 148, p. 104365, 2020.

MEDEIROS FILHO, F. C. *et al.* Estudo da inibição da acetilcolinesterase por docking molecular: aplicação no tratamento da doença do alzheimer. **Educação, Ciência e Saúde**, v. 7, n. 2, p. 18, 2020.

NAMBA, A. M.; SILVA, V. B.; SILVA, C. H. T. P. Dinâmica molecular: teoria e aplicações em planejamento de fármacos. **Eclética Química**, v. 33, p. 13-24, 2008.

NGO, S. T.; LI, M. S. Top-leads from natural products for treatment of Alzheimer's disease: docking and molecular dynamics study. **Molecular Simulation**, v. 39, n. 4, p. 279-291, 2013.

PAGADALA, N. S.; SYED, K.; TUSZYNSKI, J. Software for molecular docking: a review. **Biophysical reviews**, v. 9, n. 2, p. 91-102, 2017.

RODRIGUES, M. H. C.; COSTA, A. P. L.; MOLFETTA, F. A. Planejamento de novos compostos para a enzima gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) de Leishmania mexicana a partir de modelagem molecular. **Revista Virtual de Química**, v. 12, n. 2, 2020.

SCHLICK, T. **Molecular modeling and simulation: an interdisciplinary guide**. New York: Springer, 2010.

SINGH, S.; FLOREZ, H. Coronavirus disease 2019 drug discovery through molecular docking. **F1000Research**, v. 9, 2020.

SILVA, M. G. R. **Desenvolvimento de candidatos à fármacos leishmanicidas: estudos computacionais por modelagem molecular e síntese química de novos derivados do safrol**. 2020. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas. Alfenas, 2020.

SUVANNANG, N. *et al.* Molecular docking of aromatase inhibitors. **Molecules**, v. 16, n. 5, p. 3597-3617, 2011.

ŚLEDŹ, P.; CAFLISCH, A. Protein structure-based drug design: from docking to molecular dynamics. **Current opinion in structural biology**, v. 48, p. 93-102, 2018.

YURIEV, E.; AGOSTINO, M.; RAMSLAND, P. A. Challenges and advances in computational docking: 2009 in review. **Journal of Molecular Recognition**, v. 24, n. 2, p. 149-164, 2011.