

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 15/06/2024.

Camila Gonçalves Garcia

**Busca por flavonoides como potencial ligante ao domínio RBD da
proteína S para combate da Covid-19 por meio da plataforma
DockThor**

São José do Rio Preto

2022

Camila Gonçalves Garcia

**Busca por flavonoides como potencial ligante ao domínio RBD
da proteína S para combate da Covid-19 por meio da
plataforma DockThor**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biofísica Molecular, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biofísica Molecular, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora: CAPES

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Andrés Fossey

Coorientadora: Profa. Dra. Gabriela Campos de Araújo

São José do Rio Preto

2022

G216b	Garcia, Camila Gonçalves Busca por flavonoides como potencial ligante ao domínio RBD da proteína S para combate da Covid-19 por meio da plataforma DockThor / Camila Gonçalves Garcia. -- São José do Rio Preto, 2022 68 f. : il., tabs. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto Orientador: Prof. Dr. Marcelo Andrés Fossey Coorientadora: Profa. Dra. Gabriela Campos de Araujo 1. Proteína S. 2. Triagem. 3. Docking molecular. 4. Covid-19. 5. Dinâmica molecular. I. Título.
-------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Camila Gonçalves Garcia

**Busca por flavonoides como potencial ligante ao domínio RBD
da proteína S para combate da Covid-19 por meio da
plataforma DockThor**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biofísica Molecular, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biofísica Molecular, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora: CAPES

Banca Examinadora

Prof. Dr. Marcelo Andres Fossey
UNESP – São José do Rio Preto
Orientador

Prof. Dr. Ícaro Putinhon Caruso
UNESP – São José do Rio Preto

Profa. Dra. Ingrid Bernardes Santana Martins
UFRJ – Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho

São José do Rio Preto

15 de Junho de 2022

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - 88887.506475/2020-00 001.

Esta pesquisa contou com a colaboração direta ou indireta de diversas pessoas.

Agradeço à minha família e amigos pelo apoio, suporte e paciência durante esse período.

Ao meu orientador Prof. Dr. Marcelo Andrés Fossey pelo incentivo, apoio e disponibilidade durante esse percurso.

À minha coorientadora Profa. Dra. Gabriela Campos de Araújo por toda ajuda, paciência e apoio para o desenvolvimento desse trabalho.

À CAPES pelo suporte financeiro.

E a todos professores que participaram desse percurso e disponibilizaram algum tempo para auxiliar a minha caminhada em uma nova área de conhecimento.

“A verdade é uma coisa bela e terrível, e,
portanto, deve ser tratada com grande cautela.”

J. K. Rowling

RESUMO

O enfrentamento da pandemia, iniciada no ano de 2019 e ocasionada pelo novo coronavírus, o SARS-CoV-2, tem provocado muitos desafios para a ciência do mundo todo. É inédito o modo acelerado, pelo qual vem ocorrendo a busca por potenciais tratamentos de combate ao vírus. Na esteira dessa preocupação, esta pesquisa tem como objetivo buscar flavonoides com potencial de ligantes ao domínio RBD da proteína S, para o combate da Covid-19. A busca tem como objeto seis farmacológicos originados da flora brasileira. Trata-se de flavonoides, compostos com considerável capacidade de promover benefícios à saúde. A definição da estrutura do domínio RBD, da proteína Spike (S) do SARS-CoV-2, que foi utilizada nesta pesquisa, se deu a partir de uma busca em bancos de dados, por estruturas do SARS-CoV-2 com e sem inibidores complexados. A seleção dos seis flavonoides aplicados na busca por novos inibidores, junto ao SARS-CoV-2, foi realizada a partir do estudo de alguns trabalhos que pesquisaram os diferentes tipos desses compostos fenólicos. Em seguida, realizou-se o *docking* molecular dos compostos e estruturas selecionados na proteína alvo. Foram realizados dockings utilizando a estrutura RBD da proteína S, com o receptor ACE2 humano e sem a ACE2, permitindo a comparação entre os resultados encontrados. Essa comparação entre os dockings, com e sem a ACE2, permitiu observar por exemplo diferenças nas quantidades de aminoácidos encontrados e na qualificação posicional da genisteína. Desse modo, teve-se como resultado a determinação de um conjunto de compostos promissores, sendo possível destacar que a melhor correlação foi verificada nas áreas próximas às folhas β antiparalelas da estrutura analisada.

Palavras chaves: Proteína S. Triagem. *Docking* molecular. Covid-19. DockThor.

ABSTRACT

Facing the pandemic, which began in 2019 and caused by the new coronavirus, SARS-CoV-2, has caused many challenges for science around the world. The accelerated way in which the search for potential treatments to combat the virus has been taking place is unprecedented. In the wake of this concern, this research aims to seek flavonoids with potential as S-protein ligands to combat Covid-19. The search has as its object six pharmacological products originated from the Brazilian flora. These are flavonoids, compounds with considerable capacity to promote health benefits. The use of the Spike (S) protein of SARS-CoV-2 as a target was defined from a search in databases, for structures of SARS-CoV-2 with and without complexed inhibitors. The definition of the six flavonoids used in the search for new inhibitors, together with SARS-CoV-2, was carried out from the study of some works that researched the different types of these phenolic compounds. Then, the molecular docking of the selected compounds and structures in the target protein was performed. Dockings were performed using the RBD structure of protein S, with the human ACE2 receptor and without the ACE2, allowing the comparison between the results found. This comparison between the dockings, with and without ACE2, allowed us to observe, for example, differences in the amounts of amino acids found and in the positional qualification of genistein. Thus, the result was the determination of a set of promising compounds, being possible to highlight that the best correlation was verified in the areas close to the antiparallel β sheets of the analyzed structure.

Keywords: Protein S. Screening. Molecular Docking. Covid-19. DockThor.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Probabilidade de contágio do vírus relacionada a utilização de máscaras.....	16
Figura 2: Quadro com casos mundiais de contaminação e mortes de COVID-19 datado de 14/11/2020	17
Figura 3: Quadro com casos mundiais de contaminação, mortes e aplicações de vacinas datado de 21/10/2021	17
Figura 4: Ilustração da cepa da SARS-CoV-2.....	18
Figura 5: Constituição do vírus.....	23
Figura 6: O genoma do coronavírus de RNA de cadeia simples, de aproximadamente 26 a 32 kb. Organizado na ordem de 5' o trecho de leitura aberto (ORF1a/b) que representa dois terços do genoma de CoV e codifica a grande poliproteína, que posteriormente será clivada em PP1a e PP1ab . O terço de 3' do genoma do CoV codifica as proteínas estruturais (S, E, M e N), essenciais para ligação vírus na célula hospedeira e montagem do virion.....	24
Figura 7: ciclo SARS-CoV-2 na célula hospedeira.....	26
Figura 8: Representação da Covid	27
Figura 9: Estrutura Covid, Spike e RBD.....	28
Figura 10: Ligação Spike e ACE2.....	30
Figura 11: Estrutura geral de um flavonóide.....	31
Figura 12: Representação chave-fechadura.....	33
Figura 13: Formação do complexo proteína-ligante.....	34
Figura 14: Energia mínima e o melhor resultado entre receptor ligante.....	35
Figura 15: Configuração de grade utilizada pelo DockThor.....	37
Figura 16: Representação geométrica do ângulo de torção.....	38
Figura 17: Ligações entre dipolos atômicos/moleculares.....	39
Figura 18: Representação da Lei de Coulomb.....	39
Figura 19: Representação dos mínimos locais encontrados	41
Figura 20: Distribuição aleatória X Distribuição de Cauchy.....	42
Figura 21: Processo metodológico do desenvolvimento de uma pesquisa na área de <i>docking</i> molecular.....	44
Figura 22: Estrutura 6LGZ : RBD(laranja) e ACE2(verde).....	45

Figura 23: Gráfico aminoácidos mais frequentes encontrados.....	56
Figura 24: Gráfico de frequência de aminoácidos encontrados referentes a tabela 4.....	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Descrição dos flavonoides selecionados	47
Tabela 2: Coordenadas utilizadas para os <i>dockings</i> direcionados.....	50
Tabela 3: Resultados.....	53
Tabela 4: Análise dos aminoácidos encontrados em maior quantidade.....	57
Tabela 5: Representação final dos ligantes pelo PyMOL.....	58

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Bioinformática	21
1.2	Sequenciamento genético e estrutura do vírus	22
1.3	Proteína S	27
1.4	Polifenóis: os flavonoides e sua ação antivira	30
2	OBJETIVO E FUNDAMENTAÇÃO	32
2.1	Fundamentação teórica (modelagem matemática, definição de <i>docking</i>, descrição matemática da plataforma utilizada)	33
2.2	Definição e análise matemática da afinidade (score) e da plataforma Dockthor.....	36
3	MATERIAIS E MÉTODOS	43
3.1	Métodos	43
3.2	Identificação do alvo molecular e seleção de flavonoides	44
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
5	CONCLUSÃO.....	61
	REFERÊNCIAS	62

1 INTRODUÇÃO

Desde dezembro de 2019, quando foi feita a comunicação oficial da cidade de Wuhan à OMS sobre a nova cepa a população mundial vem enfrentando um novo tipo de coronavírus, o SARS-CoV-2 que gerou uma situação pandêmica, a qual fez com que o mundo repensasse o modo de vida e a rotina à qual tinha se adaptado. O SARS-CoV-2 é um dos agentes causadores dessa síndrome respiratória aguda grave – SARS- **Severe Acute Respiratory Syndrome**. A denominação Covid-19 deriva das palavras **Corona Virus Disease** e o algarismo 19 refere-se ao ano de surgimento da síndrome, **2019**.

O Covid-19 entra para a História das pandemias, no ano de 2020, de modo semelhante à Peste Bubônica no Século XIV, à Varíola em 1896-1980, à Gripe Espanhola entre 1918 e 1920 e, em menor escala, à Gripe Suína-H1N1 em 2009.

Nesse novo momento histórico que passamos, assim como nos outros citados, as maiores taxas de mortalidade registradas se dão em especial, nos espaços geográficos que apresentam maior vulnerabilidade social. Ou seja, onde as condições socioeconômicas são mais precárias e há uma maior dificuldade em se realizar o isolamento social, uma das medidas preventivas dessa nova doença, considerando que ainda não havia vacinas ou remédio para sua prevenção. (GUIMARÃES et. al. 2020)

Nesse sentido, Guimarães (2020) desenvolveu uma pesquisa, na qual analisou 8 aspectos principais, quais sejam: “ 1) a área total da ocorrência de casos da Covid-19 no Brasil; 2) a área total da ocorrência de casos de Covid-19 nos 5.570 municípios brasileiros e no Distrito Federal; 3) onde ocorrem casos da Covid-19 nas regiões brasileiras (macrorregiões do IBGE e espaços opacos e luminosos) no período determinado: Ti; 4) como evoluíram os casos da Covid-19 pelo território brasileiro; 5) como evoluiu, período a período, a ocorrência de casos da Covid-19 em um conjunto de municípios brasileiros; 6) o grau de correspondência espacial entre as áreas de ocorrência de casos de Covid-19 e seus fatores de risco, bem como as vulnerabilidades socioespaciais; 7) no conjunto de todos os municípios, quais são os que apresentam maior semelhança segundo os casos da Covid-19? E de óbitos? Considerar regiões metropolitanas, capitais, cidades médias e interioranas; 8) no período de Ti,

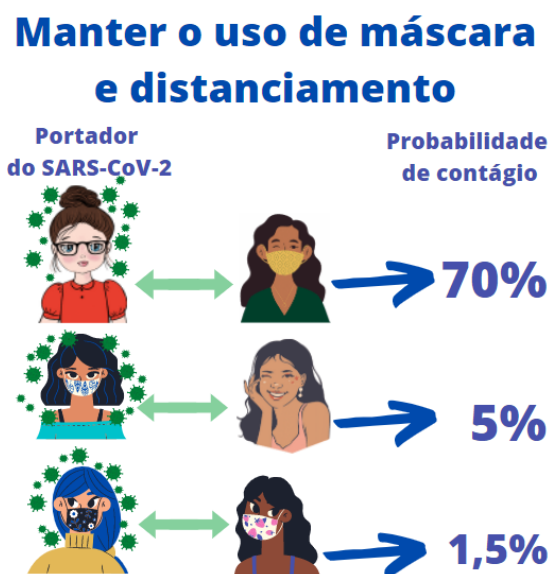
como evoluiu a correspondência espacial entre a ocorrência de casos da Covid-19 localmente” (GUIMARÃES et. al. 2020, p.125).

A partir do mapeamento daqueles oito aspectos, Guimaraes concluiu que o vírus se espalhou com mais intensidade nas áreas com menor isolamento. A direção, o tempo e a intensidade dos casos de Covid-19 apresentaram importante relação com a questão econômica. O autor demonstrou como a Covid-19 se dispersou de forma variada no território brasileiro, sendo influenciada por circunstancialidades, com destaque para as condições socioeconômicas (GUIMARÃES et. al. 2020, p.136).

À luz dos estudos de Guimarães (2020), é possível reforçar, além de outros aspectos, que o isolamento social definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), com o aval de diversos especialistas, como a principal medida de combate à Covid-19., teve importante impacto na dispersão da doença. Além dele foram recomendadas também outras medidas, como é o caso dos hábitos de higiene mais rigorosos.

Uma outra medida protetora comprovada logo no início, pela ciência, por meio de dados estatísticos, foi o uso de máscaras, descritos na figura 3. Foi evidenciado que em um par de pessoas, onde uma delas (pessoa A) está contaminada pelo vírus (portador) e a outra (pessoa B) não; caso a pessoa A esteja sem máscara e a pessoa B com máscara há uma probabilidade de 70% de que haja o contágio, no caso contrário, o portador do vírus estando de máscara e a pessoa B não, há uma probabilidade de contaminação em torno de 5%. Essa porcentagem cai para 1,5% quando ambas as pessoas estão fazendo uso de máscara.

Figura 1: Probabilidade de contágio do vírus relacionada a utilização de máscaras

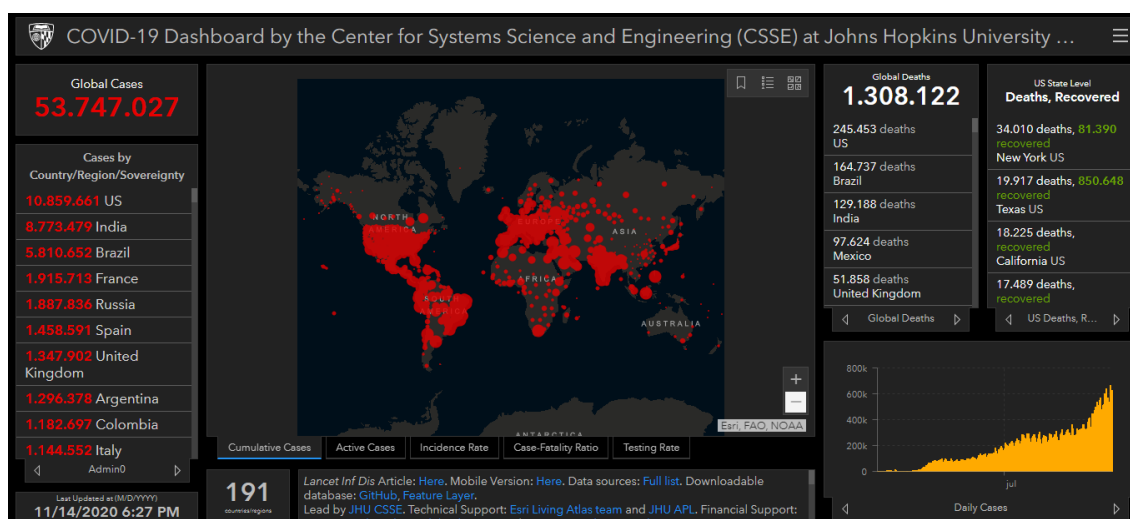


Fonte adaptada: Iamarino, 2020

Trata-se de medidas mais difíceis de se adotar em populações em condições socioeconômicas desfavorecidas, por isso se encaixam nos motivos da maior taxa de mortalidade se concentrar entre essas populações, conforme apontado por Guimarães (2020).

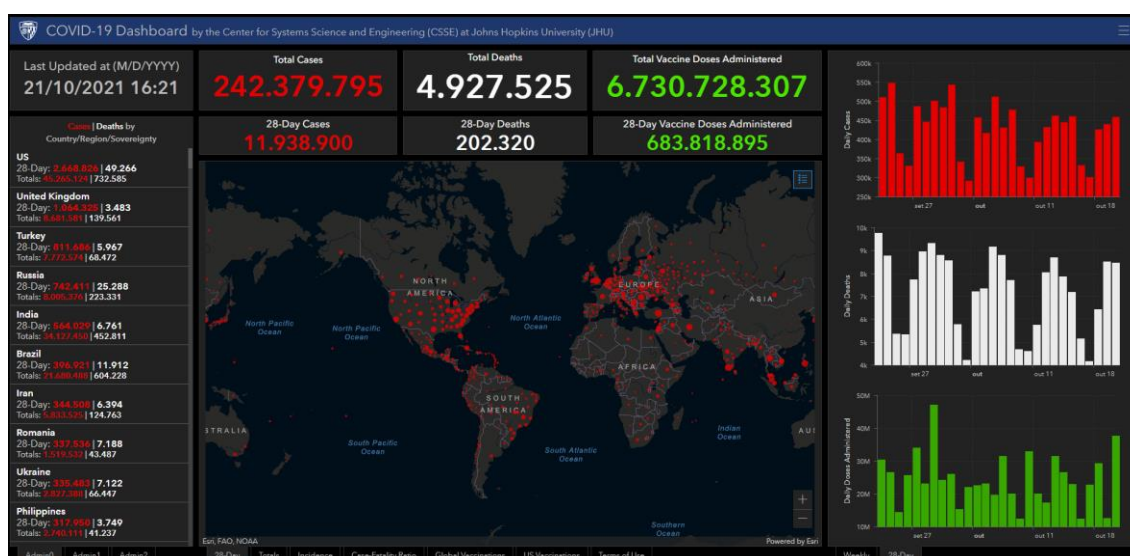
No que se refere à importância da vacinação, as figuras 1 e 2 apresentam uma comparação dos casos no período de novembro de 2020, quando as principais medidas eram o isolamento e uso de máscaras e em outubro de 2021 quando já havia vacinas disponíveis para uma quantidade considerável de pessoas ao redor do mundo. Na figura 2 é possível analisar o número de casos diários, por meio do gráfico presente no canto inferior direito, comparado ao número de casos diários presentes no gráfico em vermelho no canto superior direito na figura 3. Essa comparação deixa evidente a queda de casos diários após o início das vacinações, uma vez que em novembro de 2020 os casos diários chegaram a aproximadamente 600.000 e, em outubro de 2021, após o início da vacinação, é perceptível uma média de 310.478,5 casos diários (média realizada com os dados do dia 1/10 ao 20 /10).

Figura 2: Quadro com casos mundiais de contaminação e mortes de COVID-19 datado de 14/11/2020



Fonte: Johns Hopkins University. COVID-19: Dashboard by the center for systems Science and engineering (CSSE). Disponível em: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> > Acesso em: 14 de nov. de 2020

Figura 3: Quadro com casos mundiais de contaminação, mortes e aplicações de vacinas datado de 21/10/2021



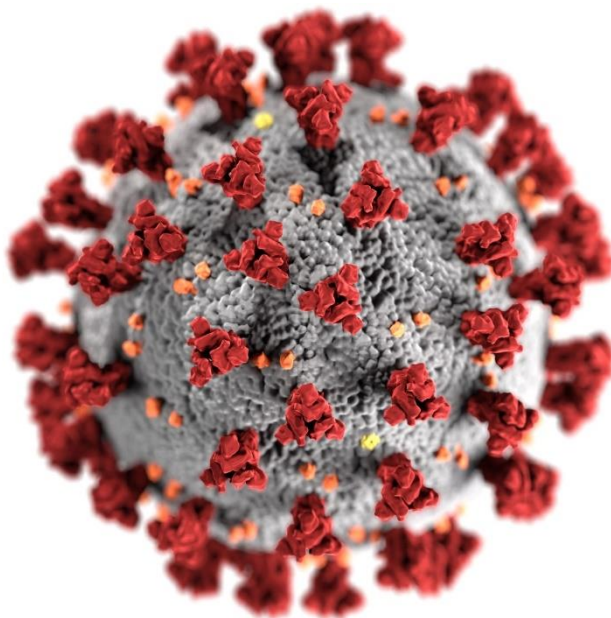
Fonte: Johns Hopkins University. COVID-19: Dashboard by the center for systems Science and engineering (CSSE). Disponível em: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> > Acesso em: 21 de out. de 2021

Por se tratar de uma nova doença que gerou um colapso no sistema de saúde de diversos países, lotando hospitais e sobrecarregando médicos, enfermeiros e técnicos da área de saúde, os pesquisadores tiveram que buscar em tempo recorde formas de tratamento ou de amenizar o quadro de pacientes graves, além da corrida por vacinas com eficácia satisfatória. Desse modo,

encontramos na ciência a melhor alternativa para aliviar o trágico quadro de perdas humanas, que se abateu sobre o mundo, desde janeiro de 2020.

Nesse sentido, com a pandemia do Covid-19, mais uma vez a Ciência se revelou fundamental, para a busca por respostas a situação de urgência que se apresentou para o mundo. Isso porque, pela primeira vez na história, rapidamente foi possível identificar o novo vírus como pertencente ao grupo dos coronavírus, possibilitando acompanhar essa pandemia desde o princípio e ainda criar protocolos de estudos e de aprovação de vacinas e medicamentos. (IAMARINO & LOPES, 2020).

Figura 4: Ilustração da cepa da SARS-CoV-2



Fonte: <https://www.sanarmed.com/coronavirus-origem-sinais-sintomas-achados-tratamentos>

O SARS-CoV-2 é uma mutação do SARS-CoV, que já circulava entre a população humana. Em 2003 foi registrada uma epidemia de coronavírus (SARS-CoV), que também partiu da China, chegou a atingir 26 países e causou milhares de mortes. Descobriu-se que foi um vírus transmitido de outros animais para seres humanos, tornando essencial conhecer seu hospedeiro inicial, para se analisar possíveis chances de uma epidemia assim acontecer novamente. Desse modo, foram descobertos mais de 200 tipos de coronavírus em diversos animais silvestres e, nesse caso de 2002 constatou-se que o coronavírus era

muito semelhante ao de morcegos que viviam na região da China. Concluiu-se ainda que o SARS-CoV foi inicialmente transmitido dos morcegos para os civetas, pequenos mamíferos asiáticos consumidos como alimento na China e na Índia.

Dez anos depois, em 2012, foi identificada no Oriente Médio uma mutação de coronavírus chamada de MERS-CoV (**M**iddle **E**ast **R**espiratory **S**ndrome **C**Orona**V**irus), nesse caso o coronavírus de morcegos foi transmitido para os camelos, animais de criação na Arábia Saudita. Os camelos passaram a doença para seus tratadores, que passaram para os médicos gerando mais um grande surto.

Atualmente, sabe-se que o surgimento do SARS-CoV-2 advém de mutações do antigo SARS-CoV ocorridas em populações de morcegos, que posteriormente passaram a infectar humanos e, assim como a influenza (H5N1, H1N1 e H7N9), emergiram de populações de animais comercializados vivos nos chamados “mercados úmidos”, causando infecções respiratórias graves e mortalidade nos seres humanos, assim como crises econômicas regionais e globais. (GE et al., 2013; MENACHERY et al., 2015; SONG et al., 2019; ZUMLA et al., 2016).

A transmissão e infecção pelo SARS-CoV-2 ocorre de humano para humano por meio de gotículas respiratórias ou pelo convívio direto com o infectado. Essa doença sistêmica dá origem a um conjunto de sintomas, que são em geral, tosse, dores de cabeça, perda de olfato e paladar, febre e falta de ar, os quais podem aparecer entre 2 e 14 dias após a infecção. No entanto, grande parte dos infectados podem ser assintomáticos. Em casos graves podem aparecer complicações hepáticas, gastrointestinais, neurológicas, insuficiência respiratória, pneumonia grave, levando o paciente a necessitar de ventilação mecânica, ou até mesmo ao óbito. (SHANMUGARAJ et al., 2020; ZUMLA et al., 2016).

Desde o início da pandemia alguns remédios já disponíveis têm sido utilizados para tentar controlar a doença em pacientes com COVID-19. Dentre esses medicamentos que foram testados temos: a ribavirina, corticosteroides e a cloroquina/hidroxicloroquina. A ribavirina é conhecida há bastante tempo por ser um antiviral de amplo espectro e a cloroquina é rotineiramente utilizada no tratamento de enfermidades como malária, amebíase, HIV e doenças

autoimunes (HAAGMANS; OSTERHAUS, 2006; VINCENT et al., 2005; ZUMLA et al., 2016). Alguns estudos mais recentes, da segunda metade do ano de 2020, mostraram que a má administração desses medicamentos pode piorar o quadro de pacientes que estão contaminados e com sintomas leves. Além do fato de não serem preventivos e nem bem-sucedidos para a cura dessa infecção.

Com a liberação emergencial de algumas vacinas foi possível reverter paulatinamente o quadro de colapso mundial dos sistemas de saúde, mas como observado na figura 2, em alguns países esse colapso se arrastou pelo ano de 2021. É possível observar também que a aplicação de vacinas ainda não se configurou como uma solução do problema. A doença continua a acometer pessoas num ritmo elevado.

A presente pesquisa, ao optar pela utilização dos flavonoides, é influenciada pela imunoterapia, um tratamento cujo foco é a utilização de partes do sistema imunológico para o combate de determinadas doenças. Pode ser realizada estimulando as defesas naturais do sistema imunológico fazendo com que ele trabalhe com mais eficiência para atacar células infectadas. É possível efetivá-la também por meio da produção de substâncias em laboratórios que podem ser usadas para ajudar no combate a infecção <<https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/what-is-immunotherapy.html>> Acesso em: 01/05/2022

A imunoterapia é um tratamento biológico cujo objetivo é o de potencializar o sistema imunológico. Esse método é utilizado para o tratamento das infecções e diversos tipos de doenças, incluindo câncer, doenças autoimunes como o Lúpus e Crohn, dentre outras. Coughlin e Prabhakar relatam que o uso de anticorpos monoclonais humanos (hmAbs) mostraram eficiência na terapêutica de pacientes com SARS- CoV. A maioria dos hmAbs reagiu especificamente com o domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína *spike* (S) impedindo a ligação ao receptor. Sendo assim, focaremos nesta pesquisa na proteína S do vírus, mais especificamente em seu receptor (RBD) (COUGHLIN; PRABHAKAR, 2012).

No contexto da imunoterapia, os flavonoides que são o objeto desta pesquisa se constituem como compostos polifenólicos naturais nas plantas, encontrados em sementes, caules, folhas, flores e frutas. Esses compostos têm importantes efeitos bioquímicos e fisiológicos nas plantas além de atuarem como

antioxidantes, inibidores de enzimas, precursores de substâncias tóxicas e pigmentos tonalisantes. Os flavonóides são também um dos responsáveis pela fotossensibilização e transferência de energia, ações de hormônios e reguladores de crescimento, controle de respiração, fotossíntese, morfogênese, determinação de sexo e defesa contra infecções (PUTINHON, 2016, p. 20) . A identificação de flavonoides com maior potencial de ligação à proteína S tem como base metodológica a bioinformática.

5 CONCLUSÃO

O estudo, por meio do Docking molecular, permite destacar como resultado que as áreas encontradas para melhor interação são próximas às folhas β antiparalelas da estrutura analisada. São regiões hidrofóbicas e os principais aminoácidos encontrados na genisteína: arginina, ácido glutâmico e tirosina; no Eriodictiol: ácido glutâmico, e ácido aspártico.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, D. M. **DockThor: Implementation, upgrade and validation of a receptor-ligand Docking software**. 2011. Dissertação (Mestrado em Modelagem computacional) - Laboratório Nacional de Computação Científica, Petrópolis, 2011.
- ALVES, C. A. S. *et al.* A importância da bioinformática aplicada na parasitologia. *In: VI ENCONTRO PIAUIENSE DE BIOMEDICINA*, p.7 , 2021. **Anais [...]**. Piauí, 16 de ago. 2021.
- BAGLIVO, M. *et al.* Natural small molecules as inhibitors of coronavirus lipid-dependent attachment to host cells: a possible strategy for reducing SARS-COV-2 infectivity? **Acta Biomédica**, Fidenza, Itália, v. 91, n. 1, 19 mar. 2020. p. 161–164. Disponível em: <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9402>. Acesso em: 10 jun. 2022.
- BAVARESCO, L. *et al.* Elicitation and accumulation of stilbene phytoalexins in grapevine berries infected by *Botrytis cinerea*. **Vitis. Journal of Grapevine Research**. Alemanha, 1997, v. 36, p. 77–83. Disponível em: <https://doi.org/10.5073/vitis.1997.36.77-83> Acesso em: 05 jun. 2022.
- Berman, H., The Protein Data Bank: a historical perspective. **Acta Crystal**. 2008, v. 64, p. 88– 95. Disponível em: <https://doi.org/10.1107/S0108767307035623> Acesso em: 10 jun. 2022.
- Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H, Shindyalov IN, Bourne PE. **The Protein Data Bank**. **Nucleic Acids Res**. 2000 Jan 1;28(1):235-42. doi: 10.1093/nar/28.1.235. PMID: 10592235; PMCID: PMC102472.
- BEDANI, R.; ROSSI, E. A. Isoflavonas: bioquímica, fisiologia e implicações para a saúde. **Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos**, [S.l.], dec. 2005. ISSN 19839774. doi:<http://dx.doi.org/10.5380/cep.v23i2.4490>. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/alimentos/article/view/4490>. Acesso em: 01 jun. 2022.
- BEST, R. B. *et al.* Optimization of the Additive CHARMM All-Atom Protein Force Field Targeting Improved Sampling of the Backbone ϕ , ψ and Side-Chain χ_1 and χ_2 Dihedral Angles. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 8, n. 9, p. 3257–3273, 11 set. 2012.
- BIAZUS, M.; THOM, L. H.; DORN, M. Modelagem e Análise de Conformidade do Processo de Atracamento Molecular. *In: BRAZILIAN E-SCIENCE WORKSHOP (BRESOI)*, 10. , 2016, Porto Alegre. **Anais [...]**. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Computação, 2016 . p. 294-301. ISSN 2763-8774. DOI: <https://doi.org/10.5753/bresoi.2016.10012>.
- BOROUDJERDI, H. *et al.* Statics and dynamics of strongly charged soft matter. **Physics Reports**, v. 416, n. 3, p. 129–199, 1 set. 2005.
- BRENK, R. *et al.* Lessons learnt from assembling screening libraries for drug discovery for neglected diseases. **ChemMedChem**, v. 3, n. 3, p. 435–444, mar. 2008.

Magalhães, C. S.; et. al. A dynamic niching genetic algorithm strategy for docking highly flexible ligands. **Information Sciences**, p.206–224. 2014. doi: 10.1016/j.ins.2014.08.002.

CAPRILES, P. V. Z. Modelos Tridimensionais. In: VERLI, H. (Org.) **Bioinformática: da biologia à flexibilidade molecular**. p. 148. 2014.

Caruso, Í. P. **Estudo de interação dos flavonóides Isovitetexina e 2-Fenilcromona com a Albumina do Soro Humano : abordagem experimental e computacional**. 2016. Tese (Doutorado em Biofísica Molecular). Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas de São José do Rio Preto. Universidade Estadual Paulista - UNESP. São José do Rio Preto, 2016.

Cazarolli L., Zanatta L., Alberton E., et al. Flavonóides: potenciais candidatos a drogas. **Mini-Revisões em Química Medicinal**. p.1429–1440. 2008. doi: 10.2174/138955708786369564. .

CERDAN, M. T. D. **Benefícios à saúde dos compostos Eriodictiol, Hesperidina e suas formas derivadas**. 33 f. , 2013. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia). Faculdade de Ciências Farmaceuticas de Araraquara. Universidade Estadual Paulista - UNESP. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/118634>. Acesso em: 02 jun. 2022.

CHEN, Y. W.; YIU, C.-P. B.; WONG, K.-Y. Prediction of the SARS-CoV-2 (2019-nCoV) 3C-like protease (3CL pro) structure: virtual screening reveals velpatasvir, ledipasvir, and other drug repurposing candidates. **F1000 Research**, v. 9, 9 abr. 2020.

CHIPOT, C. Frontiers in free-energy calculations of biological systems. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 4, n. 1, p. 71–89, 1 jan. 2014.

COMER, J. et al. The Adaptive Biasing Force Method: Everything You Always Wanted To Know but Were Afraid To Ask. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 119, n. 3, p. 1129–1151, 22 jan. 2015.

COUGHLIN, M. M.; PRABHAKAR, B. S. Neutralizing human monoclonal antibodies to severe acute respiratory syndrome coronavirus: target, mechanism of action, and therapeutic potential. **Reviews Medical Virology**, v. 22, n. 1, p. 2–17, jan. 2012.

DE CARVALHO, S. J.; GHIOTTO, R. C. T.; DA SILVA, F. L. B. Monte Carlo and modified Tanford-Kirkwood results for macromolecular electrostatics calculations. **The Journal of Physical Chemistry. B**, v. 110, n. 17, p. 8832–8839, 4 maio 2006.

DE VRIES, R. Monte Carlo simulations of flexible polyanions complexing with whey proteins at their isoelectric point. **The Journal of Chemical Physics**, v. 120, n. 7, p. 3475–3481, 15 fev. 2004.

DockThor. Portal **DockThor** 2009. Disponível em: http://www.inct-inofar.ccs.ufrj.br/inofar2009/download/dockthor_port.pdf . Acesso em: 16 Ago. 2021.

DROZDOV-TIKHOMIROV, L. N. et al. About factors providing the fast protein-protein recognition in processes of complex formation. **Journal of Biomolecular Structure & Dynamics**, v. 21, n. 2, p. 257–266, out. 2003.

DU, J. et al. Antiviral flavonoids from the root bark of *Morus alba* L. **Phytochemistry**, v. 62, n. 8, p. 1235–1238, abr. 2003.

Farias, A. Q. P.; Chacon, P. F. S.; da Silva, N. R. R. A bioinformática como ferramenta de formação de recursos humanos no IFRN. **HOLOS**, vol. 6, 2012, pp. 113-123.

FLAMBÓ, Diana Filipa Afonso Lopes Peres. **Atividades Biológicas dos Flavonoides: Atividade Antimicrobiana**. 2013. 31 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2013.

FOGOLARI, F. et al. Biomolecular electrostatics with the linearized Poisson-Boltzmann equation. **Biophysical Journal**, v. 76, n. 1 Pt 1, p. 1–16, jan. 1999.

FOGOLARI, F.; BRIGO, A.; MOLINARI, H. The Poisson-Boltzmann equation for biomolecular electrostatics: a tool for structural biology. **Journal of molecular recognition: JMR**, v. 15, n. 6, p. 377–392, dez. 2002.

Fokoue, Harold H. et al. Há algo novo no reconhecimento molecular aplicado à química medicinal?. **Química Nova** [online]. 2020, v. 43, n.1 p. 78-89. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170474>. Epub 16 Mar 2020. ISSN 1678-7064. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170474>. Acesso em 04 maio 2022.

FRADERA, X.; BABAOGLU, K. Overview of Methods and Strategies for Conducting Virtual Small Molecule Screening. **Current Protocols in Chemical Biology**, v. 9, n. 3, p. 196–212, 14 set. 2017.

FREITAS, Renato Ferreira de; SCHAPIRA, Matthieu. A systematic analysis of atomic protein–ligand interactions. **PDB. MedChem**, [s. l.], p. 1970-1981, 1 out. 2017. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/MD/C7MD00381A#!divCitation>. Acesso em: 16 ago. 2021.

GE, X.-Y. et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. **Nature**, p. 535–8, 2013.

GIMENO, A. et al. The Light and Dark Sides of Virtual Screening: What Is There to Know? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 6, 19 mar. 2019.

GIRARD, M.; TURGEON, S. L.; GAUTHIER, S. F. Quantification of the Interactions between β -Lactoglobulin and Pectin through Capillary Electrophoresis Analysis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 20, p. 6043–6049, 1 set. 2003.

GONÇALVES, W. R. S; et al. **PDBEST - uma ferramenta de processamento paralelo para aquisição, manipulação, edição e filtragem de arquivos do protein data bank (PDB)**. 81 f. 2015. Dissertação (Mestrado em Bioinformática), Instituto de Ciências Biológicas. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte. 2015.

GRYMONPRÉ, K. R. et al. Identification by Integrated Computer Modeling and Light Scattering Studies of an Electrostatic Serum Albumin-Hyaluronic Acid Binding Site. **Biomacromolecules**, v. 2, n. 2, p. 422–429, 1 jun. 2001.

Guedes, I. A. et al. Drug design and repurposing with DockThor-VS web server focusing on SARS-CoV-2 therapeutic targets and their non-synonym variants. **Sci Rep** 11, 5543. 2021.

GUEDES, I. A.; MAGALHÃES, C. S. de; DARDENNE, L. E. Receptor-ligand molecular docking. **Biophysical Reviews, Heidelberg**, 2014. v. 6, n. 1, p. 75-87, Mar. 2014.

Guedes, I.A., Costa, L.S.C., dos Santos, K.B. et al. Drug design and repurposing with DockThor-VS web server focusing on SARS-CoV-2 therapeutic targets and their non-synonym variants. **Sci Rep** 11, 5543 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84700-0>

GUEDES, Isabella A. et al. Drug Design and Repurposing with DockThor-VS Web Server: Virtual Screening focusing on SARS-CoV-2 Therapeutic Targets and their Non-Synonym Variants. **Research Square**, 10.21203/rs.3.rs-96789/v1, 23 out. 2020

GUIMARÃES, R.B. et al. O raciocínio geográfico e as chaves de leitura da COVID-19 no território brasileiro. **Estudos Avançados**. V. 34, n. 99, p. 119-141, 2020.

HAAGMANS, B. L.; OSTERHAUS, A. D. M. E. Coronaviruses and their therapy. **Antiviral Research**, v. 71, n. 2–3, p. 397–403, set. 2006.

HOPKINS, D. L.; PURCELL, A. H. Xylella fastidiosa: cause of Pierce's disease of grapevine and other emergent diseases. **Plant Disease, Saint Paul**, v. 86, n. 10, p. 1056-1066, Oct. 2002. Disponível em: <http://apsjournals.apsnet.org/doi/pdf/10.1094/PDIS.2002.86.10.1056>. Acesso em: 07 out. 2021. http://www.biodados.icb.ufmg.br/pinguim/stuff/tutorial_DockThor.pdf <http://www.pbc.uem.br/arquivos/mc7-2016.pdf>. Acesso em: 07 out. 2021.

HUMPHREY, W.; DALKE, A.; SCHULTEN, K. VMD – Visual Molecular Dynamics. **Journal of Molecular Graphics**, v. 14, p. 33–38, 1996.

IAMARINO, Átila; LOPES, Sônia. **Coronavírus: Explorando a pandemia que mudou o mundo**, São Paulo, Moderna, 2020.

ISHITSUKA, H. et al. Direct and specific inactivation of rhinovirus by chalcone Ro 09-0410. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 22, n. 4, p. 617–621, out. 1982.

JARDINE, José Gilberto et al. Biologia computacional molecular e suas aplicações na agricultura. In: JARDINE, José Gilberto et al. **Biologia computacional molecular e suas aplicações na agricultura**. Embrapa Informática Agropecuária - Capítulo em livro científico (ALICE): [s. n.], 2017. cap. 6, p. 101-117.

JIN, Z. et al. Structure of Mpro from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. **BioRxiv**, p. 2020.02.26.964882, 29 mar. 2020.

- KANDEEL, M. et al. From SARS and MERS CoVs to SARS-CoV-2: Moving toward more biased codon usage in viral structural and nonstructural genes. **Journal of Medical Virology**, 11 mar. 2020.
- KARPLUS, M.; MCCAMMON, J. A. Molecular dynamics simulations of biomolecules. **Nature Structural Biology**, v. 9, n. 9, p. 646–652, 2002.
- KESVATERA, T. et al. Calbindin D(9k): a protein optimized for calcium binding at neutral pH. **Biochemistry**, v. 40, n. 50, p. 15334–15340, 18 dez. 2001.
- KIRKWOOD, J. G. Statistical Mechanics of Fluids Mixtures. *J. Chem. Phys.*, v. 3, p. 300–313, 1935.
- KIRKWOOD, J. G.; SHUMAKER, J. B. Forces between Protein Molecules in Solution Arising from Fluctuations in Proton Charge and Configuration. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 38, n. 10, p. 863–871, 1 out. 1952.
- KOES, D. R.; CAMACHO, C. J. Pharmer: Efficient and Exact Pharmacophore Search. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 51, n. 6, p. 1307–1314, 27 jun. 2011.
- KOES, D. R.; CAMACHO, C. J. ZINCPharmer: pharmacophore search of the ZINC database. **Nucleic Acids Research**, v. 40, n. W1, p. W409–W414, 1 jul. 2012.
- KUNTZ, I. D.; BLANEY, J. M.; OATLEY, S. J.; LANGRIDGE, R.; FERRIN, T. A geometric approach to macromolecular-ligand interactions. **Journal of Molecular Biology**, London, v. 161, n. 2, p. 269–288, Oct. 1982.
- KURODA, Y.; HARA, Y. Antimutagenic and anticarcinogenic activity of tea polyphenols. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 436, n. 1, p. 69–97, 1 jan. 1999.
- LAN, J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. **Nature**, p. 1–9, 30 mar. 2020.
- Lan, J., Ge, J., Yu, J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. **Nature** 581, 215–220 (2020).
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
- LANGCAKE, P.; PRYCE, R. J. The production of resveratrol by *Vitis vinifera* and other members of the Vitaceae as a response to infection or injury. **Physiological Plant Pathology**, v. 9, n. 1, p. 77–86, 1 jul. 1976.
- LARKIN, M. A. et al. Clustal W and Clustal X version 2.0. **Bioinformatics**, Oxford, v. 23, n. 21, p. 2947–2948, Nov. 2007.
- LESIEUR, C.; SCHULTEN, K. Editorial overview: Theory and simulation. *Current Opinion in Structural Biology, Theory and simulation/Macromolecular machines and assemblies*. v. 31, p. v–vi, 1 abr. 2015.
- LI, G.; CLERCQ, E. D. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 19, n. 3, p. 149–150, mar. 2020.

- LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, n. 1–3, p. 3–26, 1 mar. 2001.
- LUMLEY, J. A. Compound Selection and Filtering in Library Design. **QSAR & Combinatorial Science**, v. 24, n. 9, p. 1066–1075, 1 nov. 2005.
- LUND, M.; ÅKESSON, T.; JÖNSSON, B. Enhanced Protein Adsorption Due to Charge Regulation. **Langmuir**, v. 21, n. 18, p. 8385–8388, 1 ago. 2005.
- LUND, M.; JÖNSSON, B. A Mesoscopic Model for Protein-Protein Interactions. Solution. **Biophysical Journal**, v. 85, n. 5, p. 2940–2947, nov. 2003.
- LUND, M.; JÖNSSON, B. On the Charge Regulation of Proteins. **Biochemistry**, v. 44, n. 15, p. 5722–5727, 1 abr. 2005.
- MAGALHÃES, C. S. **Algoritmos genéticos para o problema de Docking proteína-ligante**. 2006. 220 f. Tese (Doutorado em Modelagem computacional) - Laboratório Nacional de Computação Científica, Petrópolis, 2006.
- Mancini, A. L.; Higa, R. H.; Oliveira, A.; Dominiquini, F.; Kuser, P. R.; Yamagishi, M.E. B.; Togawa, R. C. & Neshich, G. (2004). Sting contacts: a web-based application for identification and analysis of amino acid contacts within protein structure and across protein interfaces. **Bioinformatics**, 20(13):2145–2147.
- MCCOY, A. J.; CHANDANA EPA, V.; COLMAN, P. M. Electrostatic complementarity at protein/protein interfaces¹¹Edited by B. Honig. **Journal of Molecular Biology**, v. 268, n. 2, p. 570–584, 2 maio 1997.
- MENACHERY, V. D. et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. **Nature Medicine**, v. 21, n. 12, p. 1508–1513, dez. 2015.
- MIDDLETON, E.; KANDASWAMI, C.; THEOHARIDES, T. C. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. **Pharmacological Reviews**, v. 52, n. 4, p. 673–751, dez. 2000.
- NELSON, M. et al. NAMD: A parallel, object oriented molecular dynamics program. **International journal of supercomputer applications and high**, v. 10, n. 4, p. 251–268, WIN 1996.
- NEUMAN, B. W. et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. **Journal of Structural Biology**, v. 174, n. 1, p. 11–22, abr. 2011.
- NOWAKOWSKA, Z. A review of anti-infective and anti-inflammatory chalcones. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 2, p. 125–137, fev. 2007.
- OLIVEIRA, M. S. **Identificação de padrões conformacionais em estruturas experimentais e projeto de metaheurísticas para a predição da estrutura tridimensional de proteínas**. 2016. 87 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biotecnologia) Instituto de Biociências Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre.

- PAGADALA, N. S.; SYED, K.; TUSZYNSKI, J. Software for molecular docking: a review. **Biophysical Reviews**, v. 9, n. 2, p. 91–102, 16 jan. 2017.
- PERILLA, J. R. et al. Molecular dynamics simulations of large macromolecular complexes. **Current Opinion in Structural Biology**, v. 31, p. 64–74, 1 abr. 2015.
- POLISHCHUK, P. et al. Virtual Screening Using Pharmacophore Models Retrieved from Molecular Dynamic Simulations. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 23, 20 nov. 2019.
- PRABAKARAN, P.; XIAO, X.; DIMITROV, D. S. A model of the ACE2 structure and function as a SARS-CoV receptor. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 314, n. 1, p. 235–241, 30 jan. 2004.
- RAMASSAMY, C. Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: a review of their intracellular targets. **European Journal of Pharmacology**, v. 545, n. 1, p. 51–64, 1 set. 2006.
- RISCO, C. et al. The transmissible gastroenteritis coronavirus contains a spherical core shell consisting of M and N proteins. **Journal of Virology**, v. 70, n. 7, p. 4773–4777, jul. 1996.
- RODRIGUES, R. P. et al. Estratégias de Triagem Virtual no Planejamento de Fármacos. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 6, p. 739–776, 24 dez. 2012.
- Rowling, J. K. **Harry Potter e a Pedra Filosofal**. Tradução Lia Wyler. Rio de Janeiro. Rocco. 2000. p. 21, 63.
- RUCH, T. R.; MACHAMER, C. E. The Coronavirus E Protein: Assembly and Beyond. **Viruses**, v. 4, n. 3, p. 363–382, 8 mar. 2012.
- SANTOS, N. C. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TBCA-USP): dados de flavonóides**. 2009. 178 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição Humana Aplicada) - Nutrição Humana Aplicada, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.
- SANTOS, R. J. **Efeito do armazenamento de polpas de frutas congeladas sobre os teores de flavonóides, vitamina C e atividade antioxidante**. 2005. Dissertação (Mestrado em Bromatologia) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.
- SEYREK, E. et al. Ionic strength dependence of protein-polyelectrolyte interactions. **Biomacromolecules**, v. 4, n. 2, p. 273–282, abr. 2003.
- SHANMUGARAJ, B. et al. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, v. 38, n. 1, p. 10–18, mar. 2020.
- SHEINERMAN, F. B.; NOREL, R.; HONIG, B. Electrostatic aspects of protein-protein interactions. **Current Opinion in Structural Biology**, v. 10, n. 2, p. 153–159, abr. 2000.

SIEMANN, E. H.; CREASY, L. L. Concentration of the Phytoalexin Resveratrol in Wine. **American Journal of Enology and Viticulture**, v. 43, n. 1, p. 49–52, 1 jan. 1992.

SILVA, R. C. da; GONÇALVES, . G. C. F.; MOURA, M. V. N.; GARCIA, L. R.; LIMA, A. de M. Ferramentas computacionais para caracterização de moléculas com potencial biotecnológico. **Revista Multidisciplinar de Educação e Meio Ambiente**, [S. l.], v. 2, n. 1, p. 28, 2021. DOI: 10.51189/rema/819. Disponível em: <https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rema/article/view/819>. Acesso em: 16 ago. 2021.

SILVEIRA, J. Q. **Biodisponibilidade de flavanonas e atividade antioxidante do suco de laranja fresco versus suco de laranja pasteurizado em humanos saudáveis**. 2014. 104 f. Tese (Doutorado em Alimentos e Nutrição) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2014.

Sobolev V, Sorokine A, Prilusky J, Abola EE, Edelman M. Automated analysis of interatomic contacts in proteins. **Bioinformatics**. 1999 Apr;15(4):327-32. doi: 10.1093/bioinformatics/15.4.327. PMID: 10320401.

Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, Zhu H, Zhao W, Han Y, Qin C. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. **Viruses**. 2019 Jan 14;11(1):59. doi: 10.3390/v11010059. PMID: 30646565; PMCID: PMC6357155.

Sousa, S.; A.J.M. Ribeiro, J.T.S. Coimbra, R.P.P. Neves, S.A. Martins, N.S.H.N. Moorthy, P.A. Fernandes and M.J. Ramos, “Protein-Ligand Docking in the New Millennium – A Retrospective of 10 Years in the Field”, **Current Medicinal Chemistry** 2013; 20(18).

Tang B, Pan Z, Yin K, Khateeb A. Recent Advances of Deep Learning in Bioinformatics and Computational Biology. **Front Genet**. 2019 Mar 26;10:214. doi: 10.3389/fgene.2019.00214. PMID: 30972100; PMCID: PMC6443823.

TROTT, O.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, v. 31, n. 2, p. 455–461, 30 jan. 2010.

ULLNER, M. et al. A Monte Carlo study of titrating polyelectrolytes. *The Journal of Chemical Physics*, v. 104, n. 8, p. 3048–3057, 22 fev. 1996.

VANOMMESLAEGHE, K. et al. CHARMM general force field: A force field for drug-like molecules compatible with the CHARMM all-atom additive biological force fields. **Journal of Computational Chemistry**, v. 31, n. 4, p. 671–690, 1 mar. 2010.

VERLI, Hugo. (Org.) *Bioinformática: da biologia à flexibilidade molecular*. 2014.

VINCENT, M. J. et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. **Virology Journal**, v. 2, n. 1, p. 69, 22 ago. 2005.

VINSON, J. A. Flavonoids in foods as in vitro and in vivo antioxidants. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 439, p. 151–164, 1998.

- WALLS, A. C. et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 6 mar. 2020.
- WAN, Y. et al. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. **Journal of Virology**, v. 94, n. 7, 17 mar. 2020.
- WIDOM, B. Some Topics in the Theory of Fluids. **The Journal of Chemical Physics**, v. 39, n. 11, p. 2808–2812, 1 dez. 1963.
- WIEDER, M. et al. Common Hits Approach: Combining Pharmacophore Modeling and Molecular Dynamics Simulations. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 57, n. 2, p. 365–385, 27 fev. 2017.
- WIEDER, M. et al. Evaluating the stability of pharmacophore features using molecular dynamics simulations. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 470, n. 3, p. 685–689, 12 fev. 2016.
- WISHART, D. S. et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Research*, v. 46, n. D1, p. D1074–D1082, 04 2018.
- WORLDWIDE: **Protein Data Bank** – PDB. Introduction 2010. Disponível em: <https://www.wwpdb.org/documentation/file-format-content/format33/sect1.html> . Acesso em: 21 Ago. 2021.
- WU, C. et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, 27 fev. 2020.
- XIA, S. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) entry inhibitors targeting spike protein. **Virus Research**, v. 194, p. 200–210, 19 dez. 2014.
- YANG, H. et al. Design of Wide-Spectrum Inhibitors Targeting Coronavirus Main Proteases. **PLOS Biology**, v. 3, n. 10, p. e324, 6 set. 2005.
- ZHANG, L. et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. **Science**, 20 mar. 2020.
- ZUMLA, A. et al. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. **Nature Reviews. Drug Discovery**, v. 15, n. 5, p. 327–347, 2016.