UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Instituto de Ciências e Engenharia – Câmpus de Itapeva

ALEX PIFER COLEONE

Peptídeos como agentes terapêuticos contra a COVID-19: uma breve revisão sobre abordagens *in silico*

Itapeva - SP
2023

ALEX PIFER COLEONE

Peptídeos como agentes terapêuticos contra a COVID-19: uma breve revisão sobre abordagens *in silico*

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Conselho de Curso de Engenharia de Produção, da Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciências e Engenharia, Câmpus de Itapeva, como parte dos requisitos para obtenção do diploma de Graduação em Engenharia de Produção.

Orientador: Prof. Dr. Augusto Batagin Neto
Coorientador: Dr. João Vitor Paulin

Itapeva - SP
2023

C692p

Coleone, Alex Pifer

Peptídeos como agentes terapêuticos contra a COVID-19 : uma breve revisão sobre abordagens in silico / Alex Pifer Coleone. -- Itapeva, 2023

42 p.

Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado - Engenharia de Produção) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciências e Engenharia, Itapeva

Orientador: Augusto Batagin Neto

Coorientador: João Vitor Paulin

1. Peptídeos. 2. Cálculo Funcional. 3. Ancoragem. 4. Dinâmica Molecular. 5. COVID-19. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Ciências e Engenharia, Itapeva. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Instituto de Ciências e Engenharia - Câmpus de Itapeva

ALEX PIFER COLEONE

PEPTÍDEOS COMO AGENTES TERAPÊUTICOS CONTRA A COVID-19: UMA BREVE REVISÃO SOBRE ABORDAGENS IN SILICO

Trabalho de Conclusão de Curso para obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Produção, da Universidade Estadual Paulista - UNESP - Campus de Itapeva.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Augusto Batagin Neto
Universidade Estadual Paulista - UNESP - Campus de Itapeva.

2º Examinador: Prof. Dr. José Fernando de Jesus
Universidade Estadual Paulista - UNESP - Campus de Itapeva.

3º Examinador: Dr. Diego Henrique de Oliveira de Machado
Universidade Estadual Paulista - UNESP - Campus de Itapeva.

Itapeva, 24/11/2023.

A todas as pessoas que, infelizmente, perderam algum familiar ou ente querido para a COVID-19. Que Deus, em sua infinita misericórdia, os conforte com bênçãos sem fim.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e pela força concedida ao longo da minha jornada;

Aos meus pais Paulo e Zelinda por todo o apoio;

Aos meus amigos Pedro Kuroda e Welken Charlois;

Ao Prof. Dr. Augusto Batagin Neto pela orientação do trabalho;

Ao Dr. João Vitor Paulin pela coorientação do trabalho.

"*Estar errado não é algo ruim como ensinam na escola. É uma oportunidade de aprender algo*."

Richard Feynman

RESUMO

Um coronavírus altamente transmissível e patogênico chamado síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) tornou-se uma ameaça à saúde humana e à segurança pública no final de 2019 ao causar a 'doença coronavírus 2019' (COVID-19). Embora a comunidade científica tenha alcançado um desenvolvimento rápido de vacinas, ainda há uma tremenda necessidade de encontrar agentes terapêuticos contra este patógeno viral pandêmico. Peptídeos e inibidores à base de peptídeos representam uma alternativa atraente, devido à capacidade de inibir diretamente a função da proteína spike do vírus, impedindo seu potencial de se ligar e penetrar nas células hospedeiras. Nesta revisão, resumimos algumas das atuais ferramentas computacionais para prever e estimar a atividade e estabilidade dos inibidores baseados em compostos polipeptídicos, bem como seus avanços na pesquisa em terapias relacionadas.

Palavras–chave: Peptídeos; Cálculo funcional; Ancoragem; Dinâmica Molecular; COVID-19.

ABSTRACT

A highly transmissible and pathogenic coronavirus known as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) became a threat to human health and public safety in late 2019 by causing 'coronavirus disease 2019' (COVID-19). While the scientific community has achieved rapid development of vaccines, there is still a tremendous need to find therapeutic agents against this pandemic viral pathogen. Peptides and peptide-based inhibitors represent an attractive alternative due to their ability to directly inhibit the function of the virus spike protein, preventing its potential to bind and enter host cells. In this review, we summarized some of the current computational tools for predicting/estimating the activity and stability of inhibitors based on polypeptides, as well as advances in related therapy research.

Keywords: Peptides; Functional Calculation; Anchoring; Molecular Dynamics; COVID-19.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - (a) Reação de uma ligação peptídica. (b) Esquema de uma formação de um peptídeo 17
Figura 2 - Representação esquemática teoria do funcional de densidade. …..... 19
Figura 3 - Representação esquemática do docking Molecular..... 20
Figura 4 - Representação da dinâmica molecular. Por analogia a um filme, mostra como a mobilidade espacial de um sistema evolui ao longo do tempo..... 21
Figura 5 - Docking Molecular do T3 com a proteína 6LU7 24
Figura 6 - RMSD da interação entre peptídeo e proteína viral através de DM 25
Figura 7 - Docking Molecular do peptídeo E-M com a proteína viral 6LU7 26
Figura 8 - Cálculo de RMSD da interação entre: a) E-M e 6LU7; b) E-M e ACE2)..... 27
Figura 9 - a) IFCA dos átomos de BmT-2 em relação a interações nucleofílicas (f^+), eletrofílicas (f^-) e radicalares (f^0). ……. 28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SARS-CoV-2	*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (Vírus do Síndrome Respiratória Aguda Grave 2, em português)
DFT	*Density Functional Theory* (Teoria do funcional de densidade, em português)
DM	Dinâmica Molecular
COVID-19	*Coronavirus Disease 2019* (Doença por Coronavírus 2019, em português)
PDB	*Protein Data Bank*
NCBI	*National Center for Biotechnology Information*
RMSD	*Root Mean Square Deviation* (Raiz do desvio quadrático médio, em português)
IFCA	Índices de Fukui Condensados sobre o Átomo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO …… 14

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS…….…….. 16

3. PEPTÍDEOS E MODELAGEM COMPUTACIONAL……. 17

3.1. Peptídeos……. 17

3.2. Teoria do funcional de densidade (DFT) …..…… 18

3.3. Docking Molecular…..…… 19

3.4. Dinâmica Molecular…..……. 21

4. AVALIAÇÃO DE PEPTÍDEOS ANTIVIRAIS…… 24

5. POSSÍVEIS TRABALHOS A DESENVOLVER ……. 31

6. CONCLUSÃO…….. 33

REFERÊNCIAS…… 34

1. INTRODUÇÃO

Vírus patogênicos emergentes levantam preocupações significativas para a economia, sociedade e saúde humana. Eles são mais frequentemente causados pelo ressurgimento de vírus previamente existentes, como o vírus Ebola e Zika, ou por cepas mutantes de vírus existentes de natureza zoonótica, como MERS-CoV (coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio) e SARS-CoV (coronavírus da síndrome respiratória aguda grave) [1-3]. Hoje em dia, não há disponibilidade imediata de medicamentos específicos ou vacinas para a maioria dos vírus, ao contrário de outros patógenos [1,2]. Além disso, os vírus, como, por exemplo, o HIV-1 (vírus da imunodeficiência humana tipo 1), têm o potencial de se tornarem resistentes ao tratamento, o que impõe complicações ainda maiores [4,5].

Os coronavírus (ordem Nidovirales, família Coronaviridae) têm sido uma preocupação para a saúde pública desde o início do século XXI, quando o SARS-CoV e o MERS-CoV surgiram entre os humanos em 2002 e 2012, respectivamente, causando doenças respiratórias fatais [3]. Em dezembro de 2019, um novo coronavírus chamado SARS-CoV-2 surgiu em Wuhan (província de Hubei, na China) e causou uma pneumonia viral incomum, a pandemia da "doença coronavírus 2019" (COVID-19). Desde então, este novo SARS-CoV-2 demonstrou uma alta taxa de transmissão de pessoa para pessoa (em comparação com seu parente próximo SARS-CoV e MERS-CoV). Além disso, em comparação com o vírus da gripe, ele apresenta uma letalidade de 30 a 40 vezes maior. De fato, até 25 de outubro de 2023, a Organização Mundial da Saúde relatou mais de 771 milhões de casos de infecção confirmados e quase 7 milhões de mortes em todo o mundo [6].

Nos primeiros dias da pandemia de 2019, houve um esforço tremendo para o desenvolvimento rápido de vacinas. Atualmente, a vacinação contra o SARS-CoV-2 está avançando rapidamente em todo o mundo. No entanto, ainda há uma necessidade primordial de desenvolver soluções terapêuticas para esse patógeno viral, uma vez que a vacina pode não ajudar aqueles que não podem tomá-la ou que já estão infectados. Além disso, ainda não está claro se a vacina será capaz de fornecer proteção eficaz de longo prazo contra todas as possíveis variações [7-9]. Até o momento, embora ainda não tenhamos uma terapia eficaz contra o SARS-CoV-2, o plasma convalescente e o remdesivir receberam autorização de emergência para aplicações clínicas (devido à redução do tempo de recuperação) e

vários outros inibidores de pequenas moléculas estão sendo investigados em ensaios clínicos [10-12].

Na tentativa de encontrar terapias mais eficientes e específicas, os inibidores peptídicos (e baseados em peptídeos) são uma alternativa empolgante, pois podem ser encontrados naturalmente como parte do sistema imunológico inato ou por meio da clivagem proteolítica de proteínas precursoras abundantes [1,13]. Suas propriedades antivirais estão ligadas às estruturas essenciais para a replicação viral, uma vez que podem modular mudanças conformacionais e atividade enzimática, além de intervir em proteínas virais responsáveis pelos receptores de entrada ou ativação de proteases [1,13].

Apesar da possibilidade de que a degradação proteolítica dos peptídeos e o seu tamanho relativamente grande resultem em meia-vida curta e baixa biodisponibilidade (oral), eles possuem uma melhor tolerância do que os fármacos de pequenas moléculas. Além disso, avanços na área de engenharia química podem facilitar a produção de alguns peptídeos através de uma síntese mais rápida e também aprimorar suas propriedades de atividade antiviral e estabilidade [13]. Essa capacidade de ajuste é baseada na estrutura e função das proteínas virais e geralmente é realizada pela substituição de seus aminoácidos, alteração dos tamanhos das sequências, ou adição de grupos químicos que podem aumentar as afinidades com seus respectivos parceiros. É importante ressaltar que essas alterações estruturais podem ser feitas rapidamente *in vitro* e podem ser determinadas por modelagem computacional *in silico* [13-15].

Neste trabalho de conclusão de curso, revisaremos algumas ferramentas computacionais utilizadas para desenvolver peptídeos e terapias baseadas em peptídeos, com foco no SARS-CoV-2. Inicialmente, abordaremos brevemente o conceito de peptídeos e seu uso como antivirais para doenças infecciosas. Em seguida, exploraremos a capacidade da Teoria do Funcional da Densidade (DFT), Docking Molecular e Dinâmica Molecular (MD) para auxiliar no avanço das terapias de inibição viral baseadas em peptídeos. Embora este trabalho se restrinja à SARS-CoV-2, a racionalidade proposta aqui pode ser estendida a toda a classe de peptídeos antivirais.

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Os peptídeos têm despertado bastante interesse na comunidade científica e vêm sendo usados em uma ampla gama de aplicações, que vão desde a área da odontologia até o uso como antivirais. Em especial, durante a pandemia da COVID-19, houve uma quantidade significativa em estudos destas moléculas orgânicas para o combate do SARS-CoV-2.

Assim, o presente estudo visa ressaltar a importância de se fazer um levantamento bibliográfico de técnicas de modelagem molecular (*in silico*) no desenvolvimento de peptídeos antivirais para a aplicação no tratamento da COVID-19. Vale ressaltar que tais técnicas computacionais, muitas vezes, direcionam os trabalhos experimentais, reduzindo o número de ensaios a serem realizados, e, deste modo, os recursos envolvidos.

3. PEPTÍDEOS E MODELAGEM COMPUTACIONAL

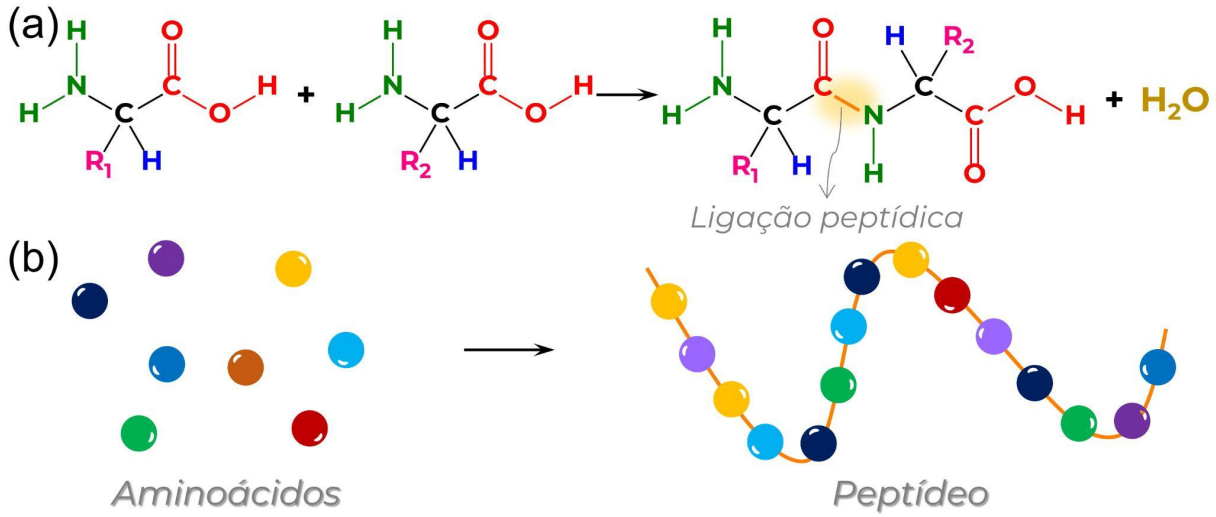
3.1. Peptídeos

Os peptídeos são estruturas formadas por sequências específicas de um pequeno número de aminoácidos.

Os aminoácidos são pequenas moléculas orgânicas compostas de um carbono alfa assimétrico possuidor de quatro diferentes ligantes: um grupo carboxila (COOH), um grupo amino (NH_2), um átomo de hidrogênio (H) e um grupo variável (R). Atualmente tem-se 20 aminoácidos essenciais considerados como padrões.

Para a formação de um peptídeo, o grupo amino de um aminoácido e o grupo carboxila de outro aminoácido adjacente reagem através de reação de condensação (ou desidratação), na qual uma molécula de água é liberada como subproduto (Figura 1a). Esta ligação é conhecida como ligação peptídica. Essas sequências podem variar em tamanho e estrutura, o que confere aos peptídeos uma ampla gama de funções biológicas, Figura 1b [16-19].

Figura 1. (a) Reação de uma ligação peptídica. (b) Esquema de uma formação de um peptídeo



Fonte: O autor.

Os peptídeos podem ser encontrados em todos os organismos vivos e desempenham papéis cruciais em diversos processos biológicos. Eles atuam como mensageiros químicos, transportadores de sinais, reguladores do crescimento e desenvolvimento, entre outras funções. Além disso, muitos peptídeos têm

propriedades bioativas, o que significa que podem interagir com células e tecidos específicos e desencadear respostas fisiológicas específicas [20-23].

Eles podem ser classificados em várias categorias, a depender de sua função e origem. Por exemplo, os peptídeos antimicrobianos são produzidos pelo sistema imunológico de muitos organismos e têm a capacidade de matar ou inibir o crescimento de microrganismos, como bactérias, vírus e fungos. Outros exemplos são os peptídeos hormonais, como a insulina, que desempenham um papel crucial na regulação dos níveis de açúcar no sangue [24-27].

Além disso, os peptídeos são amplamente estudados na área da pesquisa médica e farmacêutica, pois podem ser usados como medicamentos para tratar uma variedade de doenças, incluindo câncer, doenças cardiovasculares, distúrbios metabólicos e doenças autoimunes. Somado a isto, também são frequentemente utilizados em estudos clínicos, visando melhor compreender diferentes processos biológicos e desenvolver novas terapias [28-33].

A síntese de peptídeos é uma técnica importante para a produção em laboratório de compostos com propriedades otimizadas. Existem várias estratégias de síntese disponíveis, incluindo a síntese química clássica e a síntese de DNA recombinante. A síntese química envolve a construção do peptídeo passo a passo, adicionando um aminoácido de cada vez à cadeia em crescimento. Já a síntese de DNA recombinante utiliza técnicas de engenharia genética para produzir peptídeos a partir de sequências de DNA [34-36].

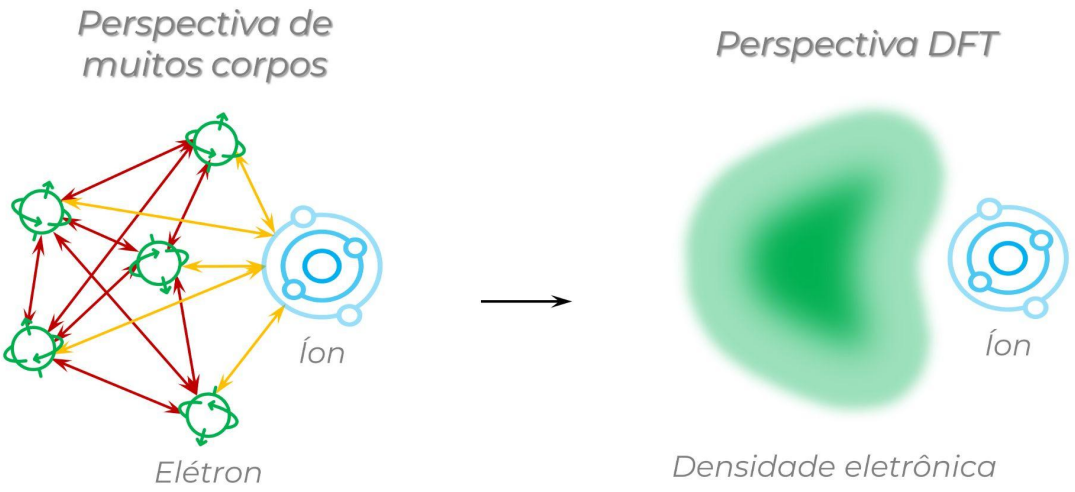
3.2. Teoria do funcional de densidade (DFT)

A Teoria Funcional da Densidade (DFT) é usada na física da matéria condensada, ciência dos materiais e química para estudar a estrutura eletrônica de átomos, moléculas e sólidos. Esta teoria baseia-se no conceito de que, por meio da densidade eletrônica (distribuição tridimensional dos elétrons de um sistema, Figura 2) pode-se descrever uma série de propriedades de um dado sistema molecular de interesse [37-39].

A ideia fundamental da DFT é determinar a densidade eletrônica do estado fundamental de um sistema resolvendo a equação de Schrödinger, mas sem calcular explicitamente a função de onda dos elétrons. Em vez disso, a densidade eletrônica é aproximada por um funcional da densidade que relaciona a densidade eletrônica com a energia total do sistema. Dada a sua versatilidade e precisão, tornou-se uma

ferramenta padrão no projeto de novos materiais, na investigação de reações químicas e no estudo de sistemas biológicos [40-45].

Figura 2. Representação esquemática teoria do funcional de densidade.



Fonte: O autor.

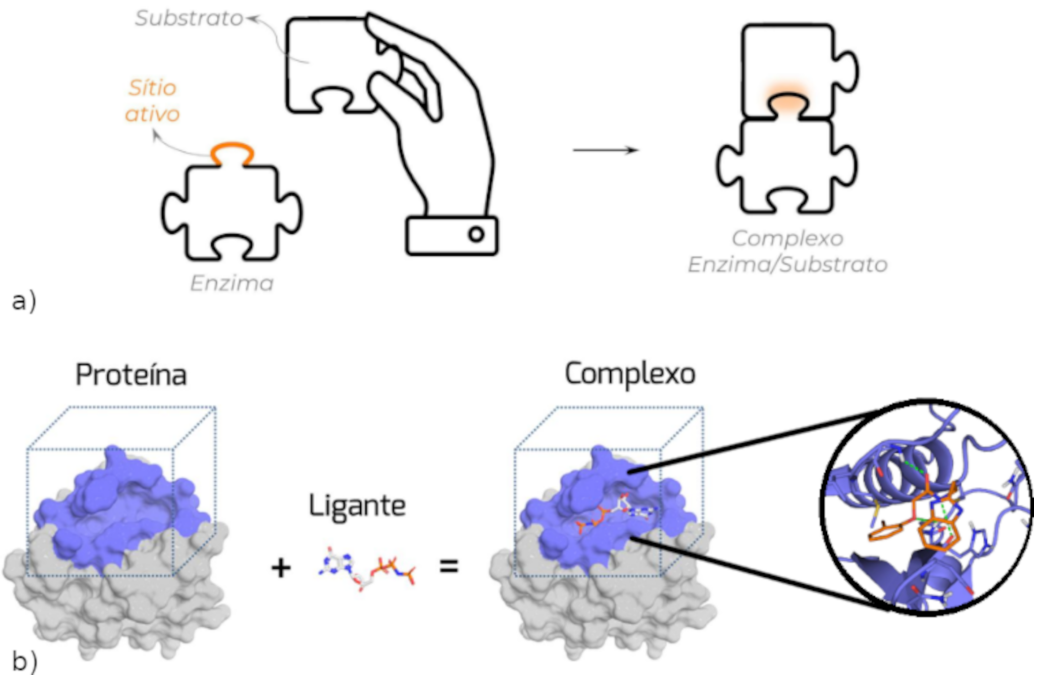
Esse método permite o cálculo eficiente e preciso de sistemas com milhares de átomos, tornando-se uma ferramenta valiosa no estudo de várias propriedades de materiais simples a complexos, como estrutura eletrônica, propriedades magnéticas, reatividade química, para citar algumas. DFT requer aproximações para o funcional de correlação de troca, o que pode afetar a precisão das propriedades calculadas. No entanto, o desenvolvimento de aproximações mais precisas é uma área ativa de pesquisa [50,51].

3.3. Docking molecular

O *docking molecular*, também conhecido como acoplamento molecular, é utilizado na área de descoberta de medicamentos para prever e analisar a interação entre uma molécula alvo (como uma proteína) e um ligante (como um fármaco ou composto químico) [52-55].

O objetivo do docking molecular é estimar como uma molécula se “encaixa” ou se "acopla" na cavidade ou sítio ativo de uma molécula alvo (Figura 3), e quão efetiva é esta interação [56]. Essa informação é valiosa para a compreensão das interações moleculares e pode ajudar a identificar compostos candidatos que possam se ligar e modular a atividade da molécula alvo de interesse [57].

Figura 3. Representação esquemática do docking Molecular



Fonte: O autor (a); modificado de [58] (b).

O processo de *docking molecular* geralmente envolve as seguintes etapas:

- Preparação das moléculas: Tanto a molécula alvo quanto o ligante são preparados para o docking. Isso inclui a remoção de água e íons, a atribuição de cargas e a otimização da geometria das moléculas [59].
- Geração da grade de energia: Uma grade tridimensional é gerada ao redor da molécula alvo para representar o potencial energético dos diferentes pontos do espaço tridimensional [60].
- Exploração do espaço de busca: O ligante é flexibilizado e posicionado em diferentes orientações e conformações dentro do espaço de busca definido pela grade de energia [61,62].
- Avaliação e pontuação: As diferentes poses (posições e orientações) do ligante são avaliadas e pontuadas com base em critérios como complementaridade geométrica, interações favoráveis e energia de ligação estimada [63].
- Análise dos resultados: As melhores poses do ligante são selecionadas e são analisadas para entender as interações e as características estruturais relevantes para a ligação [64,65].

É importante ressaltar que esta técnica utiliza algoritmos e modelos para

simular as interações moleculares. Embora seja uma ferramenta poderosa, esta técnica possui limitações e, por si só, não substitui a experimentação em laboratório. No entanto, ele desempenha um papel crucial na triagem virtual de compostos e na seleção de candidatos promissores para estudos mais aprofundados [66-68].

Assim como a DFT, o docking molecular é amplamente utilizado na indústria farmacêutica e na pesquisa acadêmica para acelerar a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos [69]. Ele pode ajudar a identificar compostos com potencial atividade terapêutica, otimizar moléculas candidatas, compreender as interações moleculares e até mesmo projetar novos ligantes com base em estruturas conhecidas [70-72].

3.4. Dinâmica Molecular

A Dinâmica Molecular (DM) é usada para estudar o comportamento e as propriedades das moléculas ao longo do tempo. Ela simula o movimento dos átomos e moléculas em uma escala atômica ou molecular, através das equações do movimento de Newton resolvidas numericamente. Desta forma, permite investigar fenômenos como a flexibilidade conformacional, mudanças estruturais e interações moleculares (Figura 4) [73-77]

Figura 4. Representação da dinâmica molecular. Por analogia a um filme, a DM mostra como a mobilidade espacial de um sistema evolui ao longo do tempo.

Fonte: <*https://bioinfo.com.br/dinamica-molecular-como-mostrar-um-filme-completo-em-uma-folha-de-papel/*>. Acessado em 05-11-2023.

A simulação de DM é baseada em um modelo físico (denominado campo de força) que descreve as forças intermoleculares, como ligações químicas, interações eletrostáticas e forças de van der Waals. As trajetórias das partículas são calculadas iterativamente, considerando a posição, velocidade e aceleração de cada átomo

[78-81].

A dinâmica molecular permite explorar uma ampla gama de propriedades e fenômenos, incluindo:

- Estrutura e conformação: fornece informações sobre as diferentes conformações e arranjos estruturais de uma molécula. Isto é especialmente útil para estudar proteínas, onde a estrutura tridimensional está intimamente ligada à sua função [82,83].
- Movimento e flexibilidade: análise das trajetórias e do movimento das moléculas em diferentes escalas de tempo, permitindo investigar a flexibilidade molecular, as mudanças conformacionais e a dinâmica de interações, como ligações e desligamentos de ligantes [84-86].
- Propriedades termodinâmicas: permite calcular a energia livre de ligação, entalpia, entropia e coeficientes de difusão; informações fundamentais para entender as interações moleculares e as propriedades macroscópicas de um sistema [87-89].
- Interações moleculares: análise das interações entre moléculas, incluindo ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas e interações eletrostáticas. Isto é essencial para entender a função das moléculas em sistemas biológicos e para projetar novos compostos com propriedades desejadas [90-93].

Em cálculos de dinâmica molecular, um parâmetro muito importante de ser calculado é o *Root Mean Square Deviation* (em português, Raiz do Desvio Quadrático Médio), também conhecido como RMSD [127]. Este parâmetro é uma medida que quantifica a diferença média entre as posições dos átomos em uma molécula ao longo do tempo, em comparação com uma estrutura de referência. Ele é utilizado para avaliar o quão bem uma simulação de dinâmica molecular reproduz as flutuações e variações estruturais da molécula em relação a uma estrutura inicial, sendo uma métrica fundamental para verificar a estabilidade e o grau de realismo de simulações computacionais de sistemas moleculares [127].

A dinâmica molecular é amplamente utilizada em várias áreas, como química, biologia estrutural, biofísica e ciências dos materiais. Ela desempenha um papel crucial no desenvolvimento de novos fármacos, no estudo de reações químicas, na compreensão dos mecanismos de proteínas e enzimas e no projeto de materiais

avançados [94-97]. No entanto, é importante destacar que esta técnica possui limitações e requer suposições e parâmetros adequados para o modelo utilizado. Além disso, as simulações são computacionalmente intensivas e requerem poder de processamento e recursos computacionais significativos [98-101].

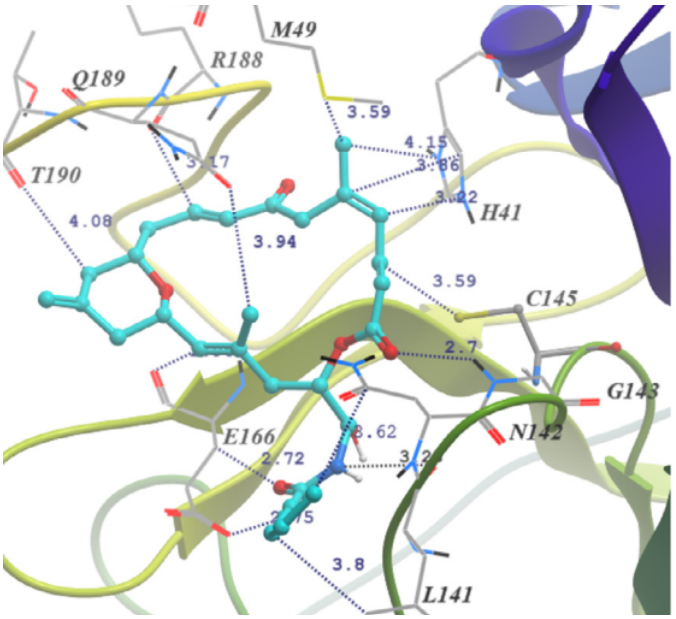
4. AVALIAÇÃO DE PEPTÍDEOS ANTIVIRAIS

Pesquisas avançadas estão empregando técnicas como a Teoria do Funcional de Densidade (DFT), Dinâmica Molecular e Docking Molecular para investigar e desenvolver peptídeos antivirais no contexto do tratamento da COVID-19 [101-124]. Estas abordagens proporcionam *insights* valiosos sobre as interações entre peptídeos e componentes virais, bem como suas propriedades estruturais e termodinâmicas. A importância destes estudos reside na capacidade de projetar peptídeos que possam inibir eficazmente a replicação viral ou interagir com proteínas-chave do vírus, apresentando, assim, potencial para terapias eficazes. Além disso, essa abordagem pode oferecer alternativas promissoras aos tratamentos convencionais.

No trabalho de Sepay *et al.* (2021) intitulado "*Anti-COVID-19 terpenoid from marine sources: A docking, admet and molecular dynamics study*" [125] foi estudado um peptídeo denominado T3. Este peptídeo é originado de uma esponja marinha com alta hidrofobicidade e baixa flexibilidade, o que facilita a inibição da protease principal do vírus. Para a otimização deste peptídeo, foi usado uma abordagem DFT com funcional de correlação e troca B3LYP e conjunto de bases 6-311G. Para o cálculo de *Docking Molecular* foi utilizado o pacote computacional AutoDock 4.2.0, usando a proteína spike do vírus SARS-CoV-2 cujo código no *Protein Data Bank* (PDB) é 6LU7 [125].

A Figura 5 mostra o resultado do docking desse peptídeo T3 com a estrutura 6LU7. Quanto maior o valor do módulo da energia de ligação entre o fármaco e a estrutura proteica do vírus, melhor é o *score* e maior a probabilidade de ocorrer uma interação entre esses elementos [126]. Os aminoácidos residuais foram Histidina, Metionina, Leucina, Asparagina e Glutamina. O *score* do *docking* obtido foi classificado como elevado, evidenciando uma forte interação entre esse peptídeo e a estrutura protéica do vírus [125].

Figura 5. Docking Molecular do T3 com a proteína 6LU7.

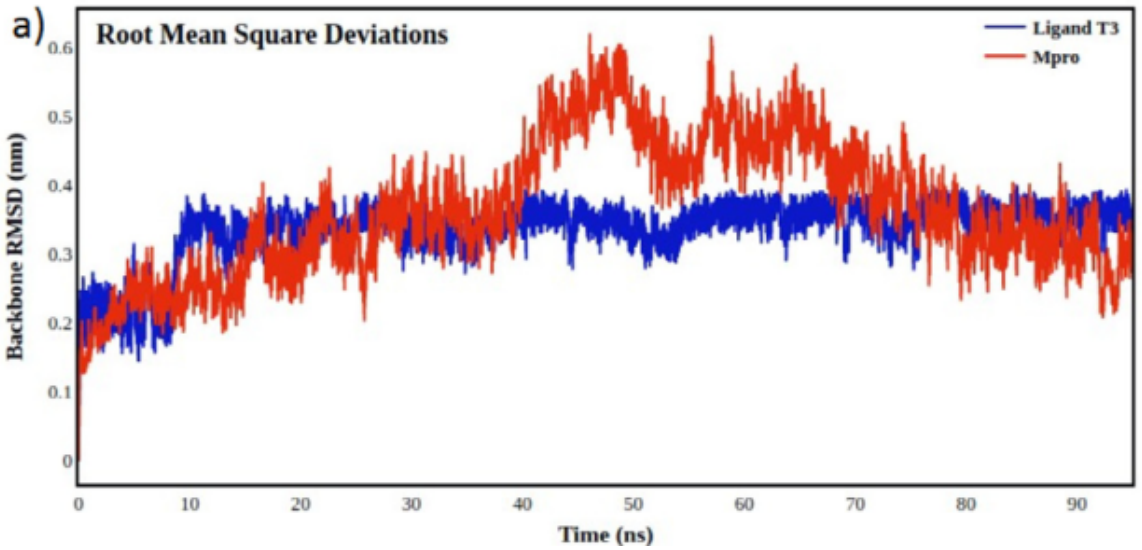


Fonte: SEPAY, *et al.* 2021 [125]

Para a dinâmica molecular, utilizou-se o pacote computacional GROMACS. Para esta simulação, foi considerado uma pressão de 1 bar e uma temperatura de 300 K [125].

A modelagem proposta apresentou um valor médio de RMSD para a proteína do vírus de 0,46 nm com uma alta flutuação após 20 ns, Figura 6. Porém, quando permitida a interação da proteína do vírus com o peptídeo T3 (formação do complexo peptídeo+estrutura viral), a flutuação média foi menor que 0,35 nm, e não houve grandes discrepâncias no valor ao longo da simulação, Figura 6. Este comportamento sugere que há uma boa interação entre o antiviral e a proteína do agente infectante [125].

Figura 6. RMSD da interação entre peptídeo e proteína viral através de DM.



Fonte: SEPAY, *et al.* 2021 [125]

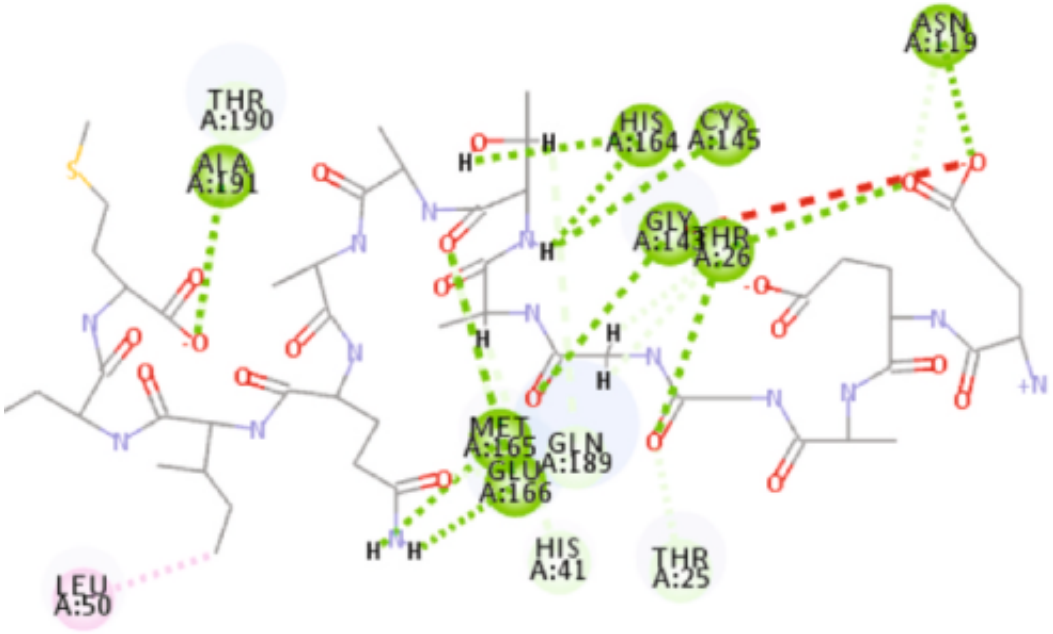
Outro exemplo de trabalho utilizando estas técnicas de modelagem é o "*Identification of tuna protein-derived peptides as potent SARS-CoV-2 inhibitors via molecular docking and molecular dynamic simulation*" de Yu e colaboradores (2021) [128]. Este trabalho estudou 40 peptídeos derivados da proteína NCBI BAA12730.1 do peixe atum. O propósito deste trabalho foi averiguar através de *docking molecular*, os potenciais elementos peptídicos que melhor interagiam com a proteína *spike* do vírus, ou seja, tinham a maior probabilidade de inibi-la. Neste artigo, também foram realizados cálculos de *docking molecular* desses peptídeos com a proteína viral 6LU7. Para os cálculos de dinâmica molecular, foi considerado somente o peptídeo (E-M) cuja sequência é EEAGGATAAQIEM, uma vez que esta molécula teve o maior valor de energia de ligação com o complexo viral [128].

Para realizar o *docking*, foi utilizado o programa CDOCKER contido no pacote computacional *Discovery Studio* (DS). Quanto aos cálculos de dinâmica molecular, utilizou-se o pacote computacional GROMACS com o campo de força CHARMM36 por um período de 100 ns [128].

De acordo com a Figura 7, os resultados do *docking* mostraram que o E-M interagia com os resíduos treonina (Thr190, Thr25 e Thr26), alanina (Alao191) , leucina (Leu50), metionina (Met165), glutamina (Gln189), glutamina (Glu166), histidina (His164, His41), cisteína (Cys145), glicina (Gly143) e asparagina (Asn119) da molécula viral através de 11 ligações de hidrogênio convencionais, 9 ligações de

hidrogênio-carbono e uma interação de alquila. A formação de ligações de hidrogênio entre o peptídeo E-M e os resíduos Gly143 e Gln189 do complexo viral pode desempenhar papéis importantes na inibição da atividade do vírus. A energia de ligação do E-M com 6LU7 foi um valor de 154,676 kcal.mol^{-1}, que é um valor considerável, se comparado com outros medicamentos e peptídeos promissores no combate do vírus da Covid-19 [128].

Figura 7. Docking Molecular do peptídeo E-M com a proteína viral 6LU7.



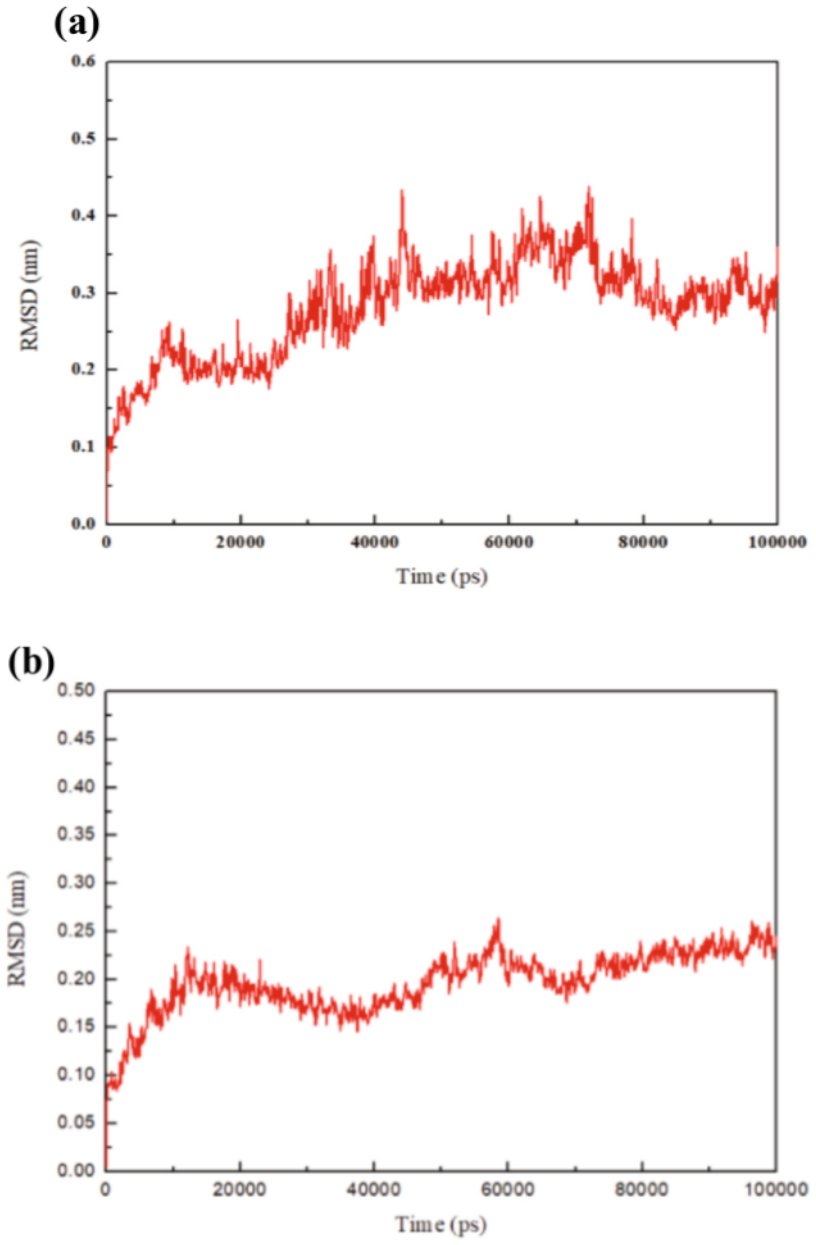
Fonte: YU, *et al.* 2021 [128]

Nos cálculos de dinâmica molecular, foram consideradas a interação entre o peptídeo E-M com a proteína 6LU7 do SARS-CoV-2 e também com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) que é por onde ocorre a infecção em humanos [128].

Na Figura 8a, tem-se o RMSD para a interação entre o E-M e 6LU7. O pico do valor chega a 0,45 nm, porém há grande flutuações. Já na Figura 8b, o pico obtido para a interação entre o E-M e ACE2 oscila em torno de 0,27 nm e, embora haja flutuações, elas são menores em comparação com o resultado da interação com a proteína viral. O valor de RMSD é também menor. Este comportamento sugere que há uma boa estabilidade do complexo e efetiva interação com o ACE2. Isto mostra

que o peptídeo em questão atua mais efetivamente como um invólucro que protege as células de serem infectadas do que como um destruidor direto do vírus [128].

Figura 8. RMSD da interação entre: a) E-M e 6LU7; b) E-M e ACE2.



Fonte: YU, *et al.* 2021 [128]

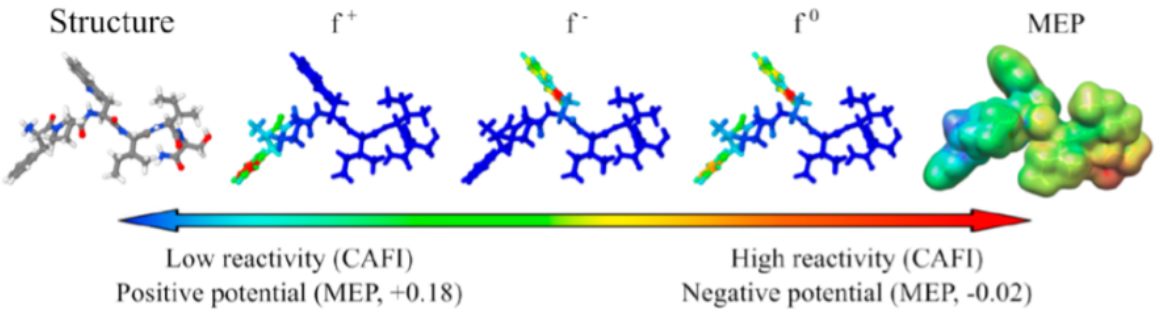
Outra grande possibilidade de pesquisas envolvendo DFT no campo de peptídeos bioativos para o combate do SARS-CoV-2, é o índice de reatividade. Estes índices, também conhecidos como índices de Fukui condensados sobre o átomo (IFCA), mostram em quais regiões das moléculas são mais propensas a retirada ou inserção de elétrons [129]. Assim, podem indicam onde há maiores

chances de ocorrer a interação com a proteína do vírus, e guiar com maior acurácia estudos de *docking*, dinâmica molecular e trabalhos experimentais.

No trabalho intitulado " *Antioxidant and Neuroprotective Effects of the First Tryptophyllin Found in Snake Venom (Bothrops moojeni)*" [130] de DEMATEI *et.al.* foi estudado o peptídeo BmT-2 que é extraído de uma espécie de cobra jararaca conhecida como "caiçaca" ou "jararacão". Este peptídeo possui uma sequência de aminoácidos composta por fenilalanina (F), prolina (P), isoleucina (I), isoleucina (I) e serina (S) e é amidado na terminação C.

De acordo com a Figura 9, as reatividades da molécula de BmT-2 se encontram na fenilalanina (para interações nucleofílicas (f^+), ou seja, com compostos que inserem elétrons no sistema) e na prolina (para interações eletrofílicas (f^-), que envolvem interações com agentes que retiram elétrons do sistema). Note que a reatividade segue uma escala RGB, onde a região azul é a menos reativa e a vermelha é a mais reativa [130]. Estudos recentes sugerem que as regiões apontadas pelos IFCAs como as mais reativas são aquelas que interagem fortemente com a proteína do vírus [131].

Figura 9. IFCA dos átomos de BmT-2 em relação a interações nucleofílicas (f^+), eletrofílicas (f^-) e radicalares (f^0)



Fonte: DEMATEI, *et.al.* 2022 [130]

Estes trabalhos evidenciam que as pesquisas *in silico* podem auxiliar no desenvolvimento e validação da bioatividade de peptídeos não apenas com relação ao SARS-CoV-2, mas também contra outros tipos de vírus que incluem doenças em animais e plantas. Estudos prévios envolvendo interações fármaco-estrutura viral evitam a investigação de compostos bioativos puramente por meio de tentativa e erro, evitando o desperdício de tempo e recursos. Embora essas abordagens

teóricas tenham grande potencial de utilização, grande parte dos trabalhos na literatura não fazem bom proveito dessas técnicas e a usam de maneira superficial e simplista. Neste contexto, a validação experimental é essencial para corroborar os resultados obtidos teoricamente. Além disso, o desenvolvimento contínuo dessas técnicas é vital para aprimorar a acurácia das predições e, assim, avançar na descoberta de peptídeos com atividade biológicas otimizadas.

5. POSSÍVEIS TRABALHOS A DESENVOLVER

O uso de DFT, *docking molecular* e dinâmica molecular no desenvolvimento de peptídeos bioativos para combater o SARS-CoV-2 pode abranger uma variedade de tipos de trabalhos, incluindo:

- Descoberta de peptídeos candidatos: O *docking molecular* pode ser usado para prever como os peptídeos interagem com a proteína spike do SARS-CoV-2, identificando sítios de ligação e determinando a afinidade de ligação. Isso ajuda a selecionar peptídeos candidatos com alta probabilidade de serem eficazes como antivirais.
- Design de peptídeos otimizados: Usando DFT, pode-se otimizar as propriedades eletrônicas e estruturais dos peptídeos, ajustando suas estruturas moleculares para maximizar a interação com a proteína spike e minimizar os efeitos colaterais. Isso inclui a modificação de grupos funcionais e a análise da carga elétrica para melhorar a eficácia.
- Estudos de afinidade e especificidade: Tanto o *docking molecular* quanto a dinâmica molecular permitem investigar a afinidade e a especificidade dos peptídeos para a proteína spike do SARS-CoV-2. Isso é importante para garantir que os peptídeos se liguem de maneira seletiva ao vírus, minimizando interações não desejadas com proteínas hospedeiras.
- Avaliação da estabilidade: A dinâmica molecular pode ser usada para simular a estabilidade das interações peptídeo-proteína spike ao longo do tempo. Isso ajuda a determinar se as interações são duradouras e se os peptídeos manterão sua eficácia em condições realistas.
- Design de peptídeos multifuncionais: Com base nos resultados das simulações e cálculos, é possível projetar peptídeos com múltiplas funções, como a capacidade de inibir a entrada viral e modular a resposta imunológica do hospedeiro. Essa abordagem pode ser benéfica para combater o vírus de várias maneiras.
- Otimização contra variantes virais: À medida que novas variantes do SARS-CoV-2 surgem, as técnicas de *docking molecular*, DFT e

dinâmica molecular podem ser usadas para adaptar os peptídeos existentes ou projetar novos peptídeos para combater as variantes emergentes.

- Triagem virtual de compostos: Além dos peptídeos, essas técnicas podem ser usadas para triagem virtual de outros compostos, como moléculas pequenas, para identificar potenciais antivirais que possam ser usados em combinação com peptídeos.

Em conjunto, essas abordagens computacionais desempenham um papel fundamental no desenvolvimento de peptídeos bioativos como antivirais do SARS-CoV-2, permitindo a seleção, otimização e caracterização de candidatos terapêuticos de maneira eficiente antes de testes laboratoriais e ensaios clínicos.

6. CONCLUSÃO

Este estudo ressalta a crescente relevância dos peptídeos como moléculas versáteis e inovadoras, com aplicações que vão desde a odontologia até a luta contra a pandemia da COVID-19. Durante o surto da doença, a pesquisa intensiva focou em utilizar peptídeos como possíveis antivirais contra o SARS-CoV-2, evidenciando a flexibilidade e a aplicabilidade dessas moléculas na resolução de desafios de saúde pública.

Esta revisão enfatiza o valor da utilização de técnicas de modelagem molecular *in silico*, como o DFT, *docking molecular* e dinâmica molecular, no desenvolvimento de peptídeos bioativos para combater o SARS-CoV-2. Essas abordagens computacionais oferecem uma maneira eficiente de identificar, otimizar e caracterizar candidatos terapêuticos, reduzindo a dependência de métodos experimentais baseados em tentativa e erro. Isso não apenas economiza recursos financeiros e de tempo, mas também aumenta a probabilidade de sucesso no desenvolvimento de peptídeos antivirais eficazes.

A pesquisa neste campo representa uma contribuição valiosa para a luta contínua contra o vírus responsável pela pandemia da COVID-19, e destaca a importância das ferramentas computacionais na aceleração do desenvolvimento de peptídeos bioativos, abrindo caminho para futuros avanços na terapia antiviral.

REFERÊNCIAS

1 SCHÜTZ, Desiree *et a*l. Peptide and peptide-based inhibitors of SARS-CoV-2 entry. **Advanced drug delivery reviews**, [*s. l.*], v. 167, p. 47-65, 2020.

2 SHYR, Zeenat A. *et al*. Drug combination therapy for emerging viral diseases. **Drug discovery today**, [*s. l.*], v. 26, n. 10, p. 2367-2376, 2021.

3 HU, Ben *et al*. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology,** [*s. l.*], v. 19, n. 3, p. 141-154, 2021.

4 KURITZKES, Daniel R. Drug resistance in HIV-1. **Current opinion in virology**, [*s. l.*], v. 1, n. 6, p. 582-589, 2011.

5 VERMA, Saroj; PATIL, Vaishali M.; GUPTA, Manish K. Mutation informatics: SARS-CoV-2 receptor-binding domain of the spike protein. **Drug Discovery Today**, [*s. l.*], v. 27, n.10:103312, 2022.

6 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly epidemiological update on COVID-19**. Edition110, 19---25-october-2023. Disponível em: https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid. Acesso em: 29 out 2023.

7 TANNOCK, Gregory A.; KIM, Hyunsuh; XUE, Lumin. Why are vaccines against many human viral diseases still unavailable; an historic perspective?. **Journal of medical virology**, [*s. l.*], v. 92, n. 2, p. 129-138, 2020.

8 TIWARI, Vaibhav *et a*l. Discovering small-molecule therapeutics against SARS-CoV-2. **Drug Discovery Today**, [*s. l.*], v. 25, n. 8, p. 1535-1544, 2020.

9 LIM, Hui Xuan *et al*. Development of multi-epitope peptide-based vaccines against SARS-CoV-2. **Biomedical Journa**l, [*s. l.*], v. 44, n. 1, p. 18-30, 2021.

10 EL KANTAR, Sally *et a*l. Derivatization and combination therapy of current COVID-19 therapeutic agents: a review of mechanistic pathways, adverse effects, and binding sites. **Drug discovery today**, [*s. l.*], v. 25, n. 10, p. 1822-1838, 2020.

11 LATIL, Mathilde *et a*l. Developing new drugs that activate the protective arm of the renin–angiotensin system as a potential treatment for respiratory failure in COVID-19 patients. **Drug Discovery Today**, [*s. l.*], v. 26, n. 5, p. 1311-1318, 2021.
.
12 KUMAR, Sumit *et a*l. Drug repurposing against SARS-CoV-2 using computational approaches. **Drug discovery today**, [*s. l.*], v. 27, n. 7, p. 2015-2027, 2022.

13 VAGNER, Josef; QU, Hongchang; HRUBY, Victor J. Peptidomimetics, a synthetic tool of drug discovery. **Current opinion in chemical biology**, [*s. l.*], v. 12, n. 3, p. 292-296, 2008.

14 GALINDEZ, Gihanna *et a*l. Lessons from the COVID-19 pandemic for advancing computational drug repurposing strategies. **Nature Computational Science**, [*s. l.*], v. 1, n. 1, p. 33-41, 2021.

15 ARONSKYY, Illya *et a*l. Advances in the computational landscape for repurposed drugs against COVID-19. **Drug Discovery Today**, [*s. l.*], v. 26, n. 12, p. 2800-2815, 2021.

16 AKKERMANS, Cynthia *et al*. Peptides are building blocks of heat-induced fibrillar protein aggregates of β-lactoglobulin formed at pH 2. **Biomacromolecules**, [*s. l.*], v. 9, n. 5, p. 1474-1479, 2008.

17 GENTILUCCI, Luca; DE MARCO, Rossella; CERISOLI, Lucia. Chemical modifications designed to improve peptide stability: incorporation of non-natural amino acids, pseudo-peptide bonds, and cyclization. **Current pharmaceutical design**, [*s. l.*], v. 16, n. 28, p. 3185-3203, 2010.

18 MARAHIEL, Mohamed A. Working outside the protein-synthesis rules: insights into non-ribosomal peptide synthesis. **Journal of peptide science: an official publication of the European Peptide Society**, [*s. l.*], v. 15, n. 12, p. 799-807, 2009.

19 BRACK, André. From interstellar amino acids to prebiotic catalytic peptides: a review. **Chemistry & biodiversity**, [*s. l.*], v. 4, n. 4, p. 665-679, 2007.

20 KLEEREBEZEM, Michiel; QUADRI, Luis E. Peptide pheromone-dependent regulation of antimicrobial peptide production in Gram-positive bacteria: a case of multicellular behavior. **Peptides**, [*s. l.*], v. 22, n. 10, p. 1579-1596, 2001.

21 FOYER, Christine H.; NOCTOR, Graham. Oxidant and antioxidant signalling in plants: a re-evaluation of the concept of oxidative stress in a physiological context. **Plant, Cell & Environment**, [*s. l.*], v. 28, n. 8, p. 1056-1071, 2005.

22 WANG, Yu Hua; IRVING, Helen R. Developing a model of plant hormone interactions. **Plant signaling & behavior**, [*s. l.*], v. 6, n. 4, p. 494-500, 2011.

23 NÄSSEL, Dick R.; BROECK, Jozef Vanden. Insulin/IGF signaling in Drosophila and other insects: factors that regulate production, release and post-release action of the insulin-like peptides. **Cellular and Molecular Life Sciences**, [*s. l.*], v. 73, p. 271-290, 2016.

24 SCOTT, Monisha G.; HANCOCK, Robert EW. Cationic antimicrobial peptides and their multifunctional role in the immune system. **Critical Reviews™ in Immunology**, [*s. l.*], v. 20, n. 5, 2000.

25 ZHANG, Ling-juan; GALLO, Richard L. Antimicrobial peptides. **Current Biology**, [*s. l.*], v. 26, n. 1, p. R14-R19, 2016.

26 RADEK, Katherine; GALLO, Richard. Antimicrobial peptides: natural effectors of the innate immune system. **Seminars in immunopathology**, [*s. l.*], v. 29, p. 27-43, 2007.

27 LEI, Jun *et al*. The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. **American journal of translational research**, [*s. l.*], v. 11, n. 7, p. 3919, 2019.

28 DANQUAH, Michael Kobina; AGYEI, Dominic. Pharmaceutical applications of bioactive peptides. **OA Biotechnology**, [*s. l.*], v. 1, n. 2, p. 1-7, 2012.

29 NAGAHARA, Alan H.; TUSZYNSKI, Mark H. Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. **Nature reviews Drug discovery**, [*s.l.*], v. 10, n. 3, p. 209-219, 2011.

30 LAU, Jolene L.; DUNN, Michael K. Therapeutic peptides: Historical perspectives, current development trends, and future directions. **Bioorganic & medicinal chemistry**, [*s. l.*], v. 26, n. 10, p. 2700-2707, 2018.

31 CATAPANO, A. L.; PAPADOPOULOS, N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. **Atherosclerosis**, [*s. l.*], v. 228, n. 1, p. 18-28, 2013.

32 MAGESH, Sadagopan; CHEN, Yu; HU, Longqin. Small molecule modulators of K eap1‐N rf2‐ARE pathway as potential preventive and therapeutic agents. **Medicinal Research Reviews**, [*s. l.*], v. 32, n. 4, p. 687-726, 2012.

33 RADBAKHSH, Shabnam et al. The role of incretins and incretin-based drugs in autoimmune diseases. International Immunopharmacology, v. 98, p. 107845, 2021.

34 KENT, Stephen BH. Total chemical synthesis of proteins. **Chemical Society Reviews**, [*s. l.*], v. 38, n. 2, p. 338-351, 2009.

35 BODANSZKY, Miklos. **Principles of peptide synthesis**. Berlin, Heidelberg: Springer- Verlag, 2012.

36 HOU, Wen; ZHANG, Xiaohong; LIU, Chuan-Fa. Progress in chemical synthesis of peptides and proteins. **Transactions of Tianjin University**, [*s. l.*], v. 23, p. 401-419, 2017.

37 KOHN, Walter; BECKE, Axel D.; PARR, Robert G. Density functional theory of electronic structure. **The Journal of Physical Chemistry**, [*s. l.*], v. 100, n. 31, p. 12974-12980, 1996.

38 HAFNER, Jürgen. Ab‐initio simulations of materials using VASP: Density‐functional theory and beyond. **Journal of computational chemistry**, [*s. l.*], v. 29, n. 13, p. 2044-2078, 2008.

39 KOHN, Walter. Nobel Lecture: Electronic structure of matter—wave functions and density functionals. **Reviews of Modern Physics**, [*s. l.*], v. 71, n. 5, p. 1253, 1999.

40 DREUW, Andreas; HEAD-GORDON, Martin. Single-reference ab initio methods for the calculation of excited states of large molecules. **Chemical Reviews**, [*s. l.*], v. 105, n. 11, p. 4009-4037, 2005.

41 BARTOLOTTI, Libero J.; FLURCHICK, Ken. An introduction to density functional theory. *In*: LIPKOWITZ, Kenny B.; BOYD, Donald B. **Reviews in Computational Chemistry**. [*S. l.*: *s. n.*] ,1996. p. 187-216.

42 HO, K. M.; SCHMALIAN, J.; WANG, C. Z. Gutzwiller density functional theory for correlated electron systems. **Physical Review B**, [*s. l.*], v. 77, n. 7, p. 073101, 2008.

43 BUTLER, Keith T. *et a*l. Machine learning for molecular and materials science. **Nature**, [*s. l.*], v. 559, n. 7715, p. 547-555, 2018.

44 HAFNER, Jürgen; WOLVERTON, Christopher; CEDER, Gerbrand. Toward computational materials design: the impact of density functional theory on materials research. **MRS Bulletin**, [*s. l.*], v. 31, n. 9, p. 659-668, 2006.

45 HOWES, Philip D.; CHANDRAWATI, Rona; STEVENS, Molly M. Colloidal nanoparticles as advanced biological sensors. **Science**, [*s. l.*], v. 346, n. 6205, p. 1247390, 2014.

46 MILMAN, V. *et al*. Electronic structure, properties, and phase stability of inorganic crystals: A pseudopotential plane‐wave study. **International Journal of Quantum Chemistry**, [*s. l.*], v. 77, n. 5, p. 895-910, 2000.

47 HAFNER, Jürgen; WOLVERTON, Christopher; CEDER, Gerbrand. Toward computational materials design: the impact of density functional theory on materials research. **MRS Bulletin**, [*s. l.*], v. 31, n. 9, p. 659-668, 2006.

48 SINGH, Varshika *et al*. Recent trends in computational tools and data-driven modeling for advanced materials. **Materials Advances**, [*s. l.*], v. 3, n. 10, p. 4069-4087, 2022.

49 ZHAI, Chenxi *et a*l. Discovery and design of soft polymeric bio-inspired materials with multiscale simulations and artificial intelligence. **Journal of Materials Chemistry B**, [*s. l.*], v. 8, n. 31, p. 6562-6587, 2020.

50 HAFNER, Jürgen; WOLVERTON, Christopher; CEDER, Gerbrand. Toward computational materials design: the impact of density functional theory on materials research. **MRS Bulletin**, [*s. l.*], v. 31, n. 9, p. 659-668, 2006.

51 HASNIP, Philip J. *et a*l. Density functional theory in the solid state. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, [*s. l.*], v. 372, n. 2011, p. 20130270, 2014.

52 FERREIRA, Leonardo G. *et al*. Molecular docking and structure-based drug design strategies. **Molecules**, [*s. l.*], v. 20, n. 7, p. 13384-13421, 2015.

53 SLIWOSKI, Gregory *et a*l. Computational methods in drug discovery. **Pharmacological Reviews**, [*s. l.*], v. 66, n. 1, p. 334-395, 2014.

54 OOMS, Frédéric. Molecular modeling and computer aided drug design. Examples of their applications in medicinal chemistry. **Current Medicinal Chemistry**, [*s. l.*], v. 7, n. 2, p. 141-158, 2000.

55 GUPTA, Rohan *et al*. Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery. **Molecular Diversity**, [*s. l.*], v. 25, p. 1315-1360, 2021.

56 BAXTER, Carol A. *et a*l. Flexible docking using Tabu search and an empirical estimate of binding affinity. **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**, [*s. l.*], v. 33, n. 3, p. 367-382, 1998.

57 STANZIONE, Francesca; GIANGRECO, Ilenia; COLE, Jason C. Use of molecular docking computational tools in drug discovery. **Progress in Medicinal Chemistry**, [*s. l.*], v. 60, p. 273-343, 2021.

58 FERREIRA, Rafaela. **Docking (ou atracamento) Molecular**. Minas Gerais: Dept. de Bioquímica e Imunologia, UFMG, 2014. Disponível em: https://docplayer.com.br/45794442-Docking-ou-atracamento-molecular-profa-dra-rafaela-ferreira-dept-de-bioquimica-e-imunologia-9-de-outubro-de-2014.html. Acesso em: 07 dez. 2023.

59 MUKUND, Vidya *et a*l. Molecular docking studies of angiogenesis target protein HIF-1α and genistein in breast cancer. **Gene**, [*s. l.*], v. 701, p. 169-172, 2019.

60 SHIN, Woong-Hee *et a*l. Three-dimensional compound comparison methods and their application in drug discovery. **Molecules**, [*s. l.*], v. 20, n. 7, p. 12841-12862, 2015.

61 EWING, Todd JA *et a*l. DOCK 4.0: search strategies for automated molecular docking of flexible molecule databases. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, [*s. l.*], v. 15, p. 411-428, 2001.

62 OSHIRO, Connie M.; KUNTZ, Irwin D.; DIXON, J. Scott. Flexible ligand docking using a genetic algorithm. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, [*s. l.*], v. 9, p. 113-130, 1995.

63 PAGADALA, Nataraj S.; SYED, Khajamohiddin; TUSZYNSKI, Jack. Software for molecular docking: a review. **Biophysical Reviews**, [*s. l.*], v. 9, p. 91-102, 2017.

64 NAQVI, Ahmad AT *et a*l. Advancements in docking and molecular dynamics simulations towards ligand-receptor interactions and structure-function relationships. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, [*s. l.*], v. 18, n. 20, p. 1755-1768, 2018.

65 PINZI, Luca; RASTELLI, Giulio. Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. **International Journal of Molecular Sciences**, [*s. l.*], v. 20, n. 18, p. 4331, 2019.

66 MENG, Xuan-Yu *et a*l. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. **Current Computer-Aided Drug Design**, [*s. l.*], v. 7, n. 2, p. 146-157, 2011.

67 FERREIRA, Leonardo G. *et a*l. Molecular docking and structure-based drug design strategies. **Molecules**, [*s. l.*], v. 20, n. 7, p. 13384-13421, 2015.

68 GSCHWEND, Daniel A.; GOOD, Andrew C.; KUNTZ, Irwin D. Molecular docking towards drug discovery. **Journal of Molecular Recognition: An Interdisciplinary Journa**l, [*s. l.*], v. 9, n. 2, p. 175-186, 1996.

69 ADELUSI, Temitope Isaac *et a*l. Molecular modeling in drug discovery. **Informatics in Medicine Unlocked**, [*s. l.*], v. 29, p. 100880, 2022.

70 RUDRAPAL, Mithun; CHETIA, Dipak. Virtual screening, molecular docking and QSAR studies in drug discovery and development programme. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, [*s. l.*], v. 10, n. 4, p. 225-233, 2020.

71 OOMS, Frédéric. Molecular modeling and computer aided drug design. Examples of their applications in medicinal chemistry. **Current Medicinal Chemistry**, [*s. l.*], v. 7, n. 2, p. 141-158, 2000.

72 EKINS, S.; MESTRES, J.; TESTA, B. In silico pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond. **British Journal of Pharmacology**, [*s. l.*], v. 152, n. 1, p. 21-37, 2007.

73 CHEN, Zixuan *et al*. Performance characteristics of asphalt materials based on molecular dynamics simulation–A review. **Construction and Building Materials**, [*s. l.*], v. 189, p. 695-710, 2018.

74 VERMA, Chandrabhan *et al*. Molecular dynamics and Monte Carlo simulations as powerful tools for study of interfacial adsorption behavior of corrosion inhibitors in aqueous phase: a review. **Journal of Molecular Liquids**, [*s. l.*], v. 260, p. 99-120, 2018.

75 KARPLUS, Martin; PETSKO, Gregory A. Molecular dynamics simulations in biology. **Nature**, [*s. l.*], v. 347, n. 6294, p. 631-639, 1990.

76 MORADI, Sajad; NOWROOZI, Amin; SHAHLAEI, Mohsen. Shedding light on the structural properties of lipid bilayers using molecular dynamics simulation: a review study. **RSC Advances**, [*s. l.*], v. 9, n. 8, p. 4644-4658, 2019.

77 CHEN, Linjiang *et al*. Elucidating the breathing of the metal–organic framework MIL-53 (Sc) with ab initio molecular dynamics simulations and in situ X-ray powder diffraction experiments. **Journal of the American Chemical Society**, [*s. l.*], v. 135, n. 42, p. 15763-15773, 2013.

78 VAN GUNSTEREN, Wilfred F.; BERENDSEN, Herman JC. Computer simulation of molecular dynamics: methodology, applications, and perspectives in chemistry. **Angewandte Chemie International Edition in English**, [*s. l.*], v. 29, n. 9, p. 992-1023, 1990.

79 ADCOCK, Stewart A.; MCCAMMON, J. Andrew. Molecular dynamics: survey of methods for simulating the activity of proteins. **Chemical Reviews**, [*s. l.*], v. 106, n. 5, p. 1589-1615, 2006.

80 VAN DER SPOEL, David *et a*l. GROMACS: fast, flexible, and free. **Journal of Computational Chemistry**, [*s. l.*], v. 26, n. 16, p. 1701-1718, 2005.

81 GONZÁLEZ, Miguel A. Force fields and molecular dynamics simulations. **École Thématique de la Société Française de la Neutronique**, [*s. l.*], v. 12, p. 169-200, 2011.

82 BALLESTEROS, Juan A.; WEINSTEIN, Harel. Integrated methods for the construction of three-dimensional models and computational probing of structure-function relations in G protein-coupled receptors. *In*: SEALFON, Stuart C. **Methods in Neurosciences**. [*S. l.*]: Academic Press, 1995. p. 366-428.

83 WORMALD, Mark R. *et al*. Conformational studies of oligosaccharides and glycopeptides: complementarity of NMR, X-ray crystallography, and molecular modelling. **Chemical Reviews**, [*s. l.*], v. 102, n. 2, p. 371-386, 2002.

84 DE VIVO, Marco *et a*l. Role of molecular dynamics and related methods in drug discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, [*s. l.*], v. 59, n. 9, p. 4035-4061, 2016.

85 LERNER, Eitan *et a*l. Toward dynamic structural biology: Two decades of single-molecule Förster resonance energy transfer. **Science**, [*s. l.*], v. 359, n. 6373, p. eaan1133, 2018.

86 KOSZTIN, Dorina; IZRAILEV, Sergei; SCHULTEN, Klaus. Unbinding of retinoic acid from its receptor studied by steered molecular dynamics. **Biophysical Journa**l, [*s.l.*], v. 76, n. 1, p. 188-197, 1999.

87 WERESZCZYNSKI, Jeff; MCCAMMON, J. Andrew. Statistical mechanics and molecular dynamics in evaluating thermodynamic properties of biomolecular recognition. **Quarterly Reviews of Biophysics**, [*s. l.*], v. 45, n. 1, p. 1-25, 2012.

88 EBRO, Hannah; KIM, Young Mi; KIM, Joon Ha. Molecular dynamics simulations in membrane-based water treatment processes: A systematic overview. **Journal of Membrane Science**, [*s. l.*], v. 438, p. 112-125, 2013.

89 HUGGINS, David J. *et a*l. Biomolecular simulations: From dynamics and mechanisms to computational assays of biological activity. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, [*s. l.*], v. 9, n. 3, p. e1393, 2019.

90 TIRRELL, Matthew; KOKKOLI, Efrosini; BIESALSKI, Markus. The role of surface science in bioengineered materials. **Surface Science**, [*s. l.*], v. 500, n. 1-3, p. 61-83, 2002.

91 CHEN, Lingyun; REMONDETTO, Gabriel E.; SUBIRADE, Muriel. Food protein-based materials as nutraceutical delivery systems. **Trends in Food Science & Technology**, [*s. l.*], v. 17, n. 5, p. 272-283, 2006.

92 HAQ, Ihtshamul. Thermodynamics of drug–DNA interactions. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, [*s. l.*], v. 403, n. 1, p. 1-15, 2002.

93 CHEN, Deliang *et a*l. Regulation of protein-ligand binding affinity by hydrogen bond pairing. **Science Advances**, [*s. l.*], v. 2, n. 3, p. e1501240, 2016.

94 ADCOCK, Stewart A.; MCCAMMON, J. Andrew. Molecular dynamics: survey of methods for simulating the activity of proteins. **Chemical Reviews**, [*s. l.*], v. 106, n. 5, p. 1589-1615, 2006.

95 HANWELL, Marcus D. *et a*l. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of Cheminformatics**, [*s. l.*], v. 4, n. 1, p. 1-17, 2012.

96 ALEXIADIS, Alessio; KASSINOS, Stavros. Molecular simulation of water in carbon nanotubes. **Chemical Reviews**, [*s. l.*], v. 108, n. 12, p. 5014-5034, 2008.

97 POMIN, Vitor H. NMR chemical shifts in structural biology of glycosaminoglycans. **Analytical Chemistry**, [*s. l.*], v. 86, n. 1, p. 65-94, 2014.

98 GLIELMO, Aldo *et a*l. Unsupervised learning methods for molecular simulation data. **Chemical Reviews**, [*s. l.*], v. 121, n. 16, p. 9722-9758, 2021.

99 VENABLE, Richard M.; KRAMER, Andreas; PASTOR, Richard W. Molecular dynamics simulations of membrane permeability. **Chemical Reviews**, [*s. l.*], v. 119, n. 9, p. 5954-5997, 2019.

100 VAN GUNSTEREN, Wilfred F. *et al*. On the effect of the various assumptions and approximations used in molecular simulations on the properties of bio‐molecular systems: overview and perspective on issues. **ChemPhysChem**, [*s. l.*], v. 22, n. 3, p. 264-282, 2021.

101 GIUPPONI, G.; HARVEY, M. J.; DE FABRITIIS, G. The impact of accelerator processors for high-throughput molecular modeling and simulation. **Drug Discovery Today**, [*s. l.*], v. 13, n. 23-24, p. 1052-1058, 2008.

102 HOLLAND, Darren C. *et a*l. Cyclotheonellazoles DI, Potent Elastase Inhibitory Thiazole-Containing Cyclic Peptides from Theonella sp.(2131). **Journal of Natural Products**, [*s. l.*], v. 86, n. 9, p. 2216-2227, 2023.

103 YANG, Yongsheng *et a*l. Computational study on the mechanisms of inhibition of SARS-CoV-2 M pro by aldehyde warheads based on DFT. **Physical Chemistry Chemical Physics**, [*s. l.*], v. 25, n. 38, p. 26308-26315, 2023.

104 GENOVESE, Luigi *et a*l. Protein–ligand interactions from a quantum fragmentation perspective: The case of the SARS-CoV-2 main protease interacting with α-ketoamide inhibitors. **The Journal of Chemical Physics**, [*s. l.*], v. 158, n. 21, 2023.

105 KAVYA, T. M. *et a*l. Spectral, Band Gap and DFT Studies of Novel Cobalt (II) Complexes of N (4)-Cyclohexylthiosemicarbazones: Molecular Docking with DNA and SARS-CoV-2 Mpro. **Journal of Molecular Structure**, [*s. l.*], v. 1295, p. 136802, 2023.

106 TRUNG, Truong Tan *et al*. Investigation of ZINC85862539_679 to inhibit SARS‐CoV‐2 main protease: DFT calculation and molecular docking. **Vietnam Journal of Chemistry**, [*s. l.*], v. 61, n. 4, p. 412-420, 2023.

107 ALGAR‐LIZANA, Sergio; BONACHE, María Ángeles; GONZÁLEZ‐MUÑIZ, Rosario. SARS‐CoV‐2 main protease inhibitors: What is moving in the field of peptides and peptidomimetics?. **Journal of Peptide Science**, [*s. l.*], v. 29, n. 5, p. e3467, 2023.

108 MORTUZA, Golam *et al*. A Computational Study on Selected Alkaloids as SARS-CoV-2 Inhibitors: PASS Prediction, Molecular Docking, ADMET Analysis, DFT, and Molecular Dynamics Simulations. **Biochemistry Research Internationa**l, [*s. l.*], v. 2023, 2023.

109 SABRI, MOHAMAD ZULKEFLEE *et a*l. Molecular dynamics-driven exploration of peptides targeting SARS-CoV-2, with special attention on ACE2, S protein, M pro, and PL pro: A review. **Biocel**l, [*s. l.*], v. 47, n. 8, p. 1727-1742, 2023.

110 HU, Chunfang *et a*l. Discovery of dual S-RBD/NRP1-targeting peptides: structure-based virtual screening, synthesis, biological evaluation, and molecular dynamics simulation studies. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, [*s. l.*], v. 38, n. 1, p. 2212327, 2023.

111 MARRIAM, Saigha *et a*l. Elucidation of novel compounds and epitope-based peptide vaccine design against C30 endopeptidase regions of SARS-CoV-2 using immunoinformatics approaches. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [*s. l.*], v. 13, p. 568, 2023.

112 YAN, Fangfang; GAO, Feng. RBD-ACE2 binding properties in five SARS-CoV-2 variants of concern with new perspectives in the design of pan-coronavirus peptide inhibitors. **Journal of Infection**, [*s. l.*], v. 86, n. 2, p. e51-e54, 2023.

113 CHENNA, Akshay *et a*l. An efficient computational protocol for template‐based design of peptides that inhibit interactions involving SARS‐CoV‐2 proteins. **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**, [*s. l.*], v. 91, n. 9, p. 1222-1234, 2023.

114 AGRAHARI, Ashish Kumar *et al*. SARS-CoV-2 envelope protein attain Kac mediated dynamical interaction network to adopt ‘histone mimic’at BRD4 interface: SARS-CoV-2 hijacking the human transcriptional machinery–a mechanistic elucidation. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, [*s. l.*], p. 1-15, 2023.

115 ARABI-JESHVAGHANI, Fatemeh; JAVADI-ZARNAGHI, Fatemeh; GANJALIKHANY, Mohamad Reza. Analysis of critical protein–protein interactions of SARS-CoV-2 capping and proofreading molecular machineries towards designing dual target inhibitory peptides. **Scientific Reports**, [*s. l.*], v. 13, n. 1, p. 350, 2023.

116 GUTTI, Gopichand *et a*l. In-silico guided design, screening, and molecular dynamic simulation studies for the identification of potential SARS-CoV-2 main protease inhibitors for the targeted treatment of COVID-19. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, [*s. l.*], p. 1-18, 2023.

117 MA, Pengxin *et al*. Biopanning of specific peptide for SARS-CoV-2 nucleocapsid protein and enzyme-linked immunosorbent assay-based antigen assay. **Analytica Chimica Acta**, [*s. l.*], v. 1264, p. 341300, 2023.

118 BHANDU, Priyanka *et a*l. Identification of natural peptides from “PlantPepDB” database as anti-SARS-CoV-2 agents: A protein-protein docking approach. **Phytomedicine Plus**, [*s. l.*], v. 3, n. 2, p. 100446, 2023.

119 PRITAM, Manisha *et al*. Computational analysis of spike protein of SARS-CoV-2 (Omicron variant) for development of peptide-based therapeutics and diagnostics. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, [*s. l.*], p. 1-19, 2023.

120 ARABI-JESHVAGHANI, Fatemeh; JAVADI-ZARNAGHI, Fatemeh; GANJALIKHANY, Mohamad Reza. Analysis of critical protein–protein interactions of SARS-CoV-2 capping and proofreading molecular machineries towards designing dual target inhibitory peptides. **Scientific Reports**, [*s. l.*], v. 13, n. 1, p. 350, 2023.

121 İLHAN, Süleyman. In silico Screening of the Potential Anti-SARS-CoV-2 Activities of Peptides from Vipera ammodytes ammodytes Venom by Molecular Docking. **Journal of the Institute of Science and Technology**, [*s. l.*], v. 13, n. 2, p. 839-850, 2023.

122 SOUZA, Felipe Rodrigues *et al*. Absolute binding free energies of mucroporin and its analog mucroporin-M1 with the heptad repeat 1 domain and RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, [*s. l.*], v. 41, n. 14, p. 6957-6968, 2023.

123 UDDIN, Md Jaish *et al*. Large scale peptide screening against main protease of SARS CoV-2. **Journal of Computational Chemistry**, [*s. l.*], v. 44, n. 8, p. 887-901, 2023.

124 PROTIĆ, Sara *et al*. In Silico and In Vitro Inhibition of SARS-CoV-2 PLpro with Gramicidin D. **International Journal of Molecular Sciences**, [*s. l.*], v. 24, n. 3, p. 1955, 2023.

125 SEPAY, Nayim *et al*. Anti-COVID-19 terpenoid from marine sources: A docking, admet and molecular dynamics study. **Journal of Molecular Structure**, v. 1228, p. 129433, 2021.

126 FAN, Jiyu; FU, Ailing; ZHANG, Le. Progress in molecular docking. **Quantitative Biology**, [*s. l.*], v. 7, p. 83-89, 2019.

127 LEIMKUHLER, Ben; MATTHEWS, Charles. Molecular dynamics. **Interdisciplinary Applied Mathematics**, [*s. l.*], v. 39, p. 443, 2015.

128 YU, Zhipeng *et al*. Identification of tuna protein-derived peptides as potent SARS-CoV-2 inhibitors via molecular docking and molecular dynamic simulation. **Food Chemistry**, [*s. l.*], v. 342, p. 128366, 2021.

129 LEWARS, Errol. **Computational chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics**. New York: Springer, 2011.

130 DEMATEI, Anderson *et a*l. Antioxidant and neuroprotective effects of the first tryptophyllin found in snake venom (*Bothrops moojeni*). **Journal of Natural Products**, [*s. l.*], v. 85, n. 12, p. 2695-2705, 2022.

131 BARROS, Ana *et a*l. Antiviral action against SARS-CoV-2 of a synthetic peptide based on a novel defensin present in the transcriptome of the fire salamander. *Em preparação*.