

USO DE FERRAMENTAS *IN SILICO* PARA DEMONSTRAR AS INTERAÇÕES ENTRE A RISPERIDONA E O RECEPTOR D2 UTILIZANDO *DOCKING MOLECULAR*

Elcio Ferreira Santana
João Antônio Figueiredo Breguez¹
Renata Aparecida Fontes²
Adriano Carlos Soares³

professoradrianosoares@gmail.com

ÁREA DO CONHECIMENTO: Ciências da Saúde.

RESUMO

A esquizofrenia é uma doença que afeta o Sistema Nervoso Central causando a debilidade da qualidade de vida dos pacientes. Existem diversos medicamentos que são utilizados atualmente, porém são necessários estudos para determinar o real mecanismo de ação desses compostos e desenvolver melhorias no tratamento, uma vez que ainda não estão bem elucidados. Utilizou-se como metodologia deste estudo, na busca dos compostos moleculares, otimização dos compostos moleculares e o *Docking Molecular*. A molécula foi extraída apresentando um domínio na cadeia A e o ligante foi extraído pela estrutura 6CM4 (obtida no *Protein Data Bank*). O ligante foi otimizado com minimização de energia procurando a menor energia possível, adição de hidrogênios, o receptor foi curado; todos os aminoácidos para sítio de ação foram identificados e também as coordenadas do ligante; os compostos foram inseridos no *AutoDock Tools* e realizado *docking* com sucesso. Os resultados do *docking* demonstraram que é possível fornecer informações das interações do complexo receptor-ligante tendo como resultado a energia livre favorável, *RMSD* menor que 2, entalpia esperada, energia de ligação aceitável. Também houve interações químicas que foram muito importantes, como as ligações de *Van der Waals* e *Pi*, sustentando a hipótese de analisar as ligações e poder realizar as interações por bioinformática.

PALAVRAS-CHAVE: esquizofrenia; *redocking*; *in silico*; risperidona.

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença caracterizada por causar alucinações, delírios e distúrbios psicomotores afetando a qualidade de vida dos pacientes. Essa condição prejudica o convívio social desses indivíduos, impedindo-os de se expressar e conviver normalmente (Tandon; Galedo; Buchanan, 2020).

¹ Farmacêutico - Centro Universitário Vértice – Univértix - Matipó

² Farmacêutica Bioquímica Analista Clínica - Mestre em Ciências farmacêuticas -- Professora do Centro Universitário Vértice -- Univertix - Matipó

³ Professor do Centro Universitário Vértice -- Univertix - Matipó

Na esquizofrenia, há uma gama de efeitos causados por distúrbios psíquicos, além de ser muito observada a variação das concentrações da dopamina nessa condição. Ela se caracteriza como um neurotransmissor fundamental nas respostas de recompensa, processamentos neurais e funções específicas no corpo (Tandon; Galedo; Buchanan, 2020).

Como a dopamina é um neurotransmissor pertencente à classe das monoaminas, ela é sintetizada nos neurônios e capturada pelo seu transportador específico, além de poder ser degradada pela monoaminoxidase (MAO) (Tandon; Galedo; Buchanan, 2020).

Há diversas áreas do cérebro em que a dopamina atua, exercendo os variados efeitos. Os medicamentos que tratam a psicose atuam nessas áreas tratando tanto a esquizofrenia quanto outros sintomas relacionados a diferentes patologias clínicas, pois podem controlar efeitos do controle motor, comportamento e controle endócrino (Guedes *et al.*, 2021).

Entretanto, as interações com os receptores nas diferentes áreas ainda não estão bem elucidadas, bem como seu mecanismo de ação. A dificuldade para pesquisas limita o estudo, pois a obtenção de receptores e substâncias demanda elevado custo financeiro, por necessitar de equipamentos caros e equipe capacitada (Costardi; Gadelha; Bressan, 2021).

Nesse contexto, existem bancos de dados em bibliotecas virtuais que contêm a estrutura desse receptor acoplada a uma substância química aprovada. Esses bancos de dados permitem a extração para estudos das estruturas moleculares (Santana; Soares, 2022).

Todas essas análises de estruturas são feitas a partir de análises *in silico* (meio virtual). A bioinformática (estudos biológicos em informática) permite que essas análises possam ser realizadas e que *softwares* sejam desenvolvidos para estudos computacionais (Soares, 2015). Dessa forma, pode-se prever e analisar as interações entre um receptor e uma substância (ligante) por meio de cálculos matemáticos e conceitos estruturados (Daoud *et al.*, 2021).

Assim, este estudo busca responder a seguinte questão: Como as interações do complexo receptor-ligante podem fornecer informações sobre o mecanismo de ação dos antipsicóticos, considerando que esse mecanismo ainda não está bem elucidado? (Goodsell *et al.*, 2020).

Portanto, o objetivo deste projeto é realizar uma predição *in silico* do *docking molecular* utilizando a risperidona complexada com receptor de dopamina D2.

Trabalhos como este são importantes para o desenvolvimento de novos compostos para tratamento de condições psíquicas a partir do estudo das interações, melhora ainda o estudo de substâncias que atuam no Sistema Nervoso Central.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Receptores de dopamina

A dopamina é um dos neurotransmissores mais estudados devido a sua capacidade de estruturar respostas ao vício e ao sistema de recompensa. Estudos demonstram o aumento considerável desse neurotransmissor na região mesolímbica e núcleo *accubens* (nACC). Em relação aos efeitos biológicos que a dopamina exerce, destacam-se suas ações por meio da interação com receptores de membrana acoplados à proteína G, levando à inibição ou ativação de respostas celulares. Vale ainda destacar que cerca de 55 milhões de pessoas utilizam antipsicóticos em todo mundo, tornando-se um dado preocupante (Tandon; Galedo; Buchanan, 2020).

A dopamina exerce ação agonista nos receptores D2 acoplados à proteína Gi/o, promovendo inibição da adenilato ciclase e redução dos níveis intracelulares de AMPc (Adenosina Monofosfato cíclico). Essa modulação diminui a excitabilidade neuronal por meio da abertura de canais de potássio e redução da entrada de cálcio (Tandon; Galedo; Buchanan, 2020)

É notável que esses receptores estão muito bem distribuídos nos neurônios cerebrais, localizados tanto na região pré-sináptica e pós-sináptica, possuindo duas isoformas D2L (L = longo) e D2S (S = curto). Cada uma delas tem suas peculiaridades e respostas. Suas respostas moleculares se devem à ativação da via do AMPc

(adenosina monofosfato cíclico) e os receptores D2 inibem essa via, controlando a resposta molecular a outros receptores, estabilizando a excitação neuronal por dopamina e envolvidos (Zuk *et al.*, 2022).

Esses receptores, ao serem bloqueados por antagonistas, em tratamento farmacoterapêutico, podem produzir respostas de melhora em casos de esquizofrenia, reduzindo os sintomas, casos de internação e tempo de internação. Porém existem outras vias além da dopamina que, na esquizofrenia, têm sua concentração aumentada. Esse é o caso do glutamato e da serotonina, neurotransmissores que, entre outros receptores, ao serem afetados, também têm resposta satisfatória no caso de tratamento contra a esquizofrenia, além de D2 (Zuk *et al.*, 2022).

Assim, surge a dúvida se neurotransmissores e outros receptores de dopamina também sofrem alteração quando se administram doses de antagonistas dos receptores de dopamina. Dessa forma, as questões a serem abordadas são: como estão interligadas as vias neuronais entre estas moléculas e receptores, qual o papel de cada um na patologia em questão, além de como as interações com o receptor podem influenciar as diferentes vias (Costardi; Gadelha; Bressan, 2021).

2.2 Software para docking molecular

O *docking molecular* (acoplamento molecular) é uma ferramenta da bioinformática utilizada pelas grandes empresas e universidades no intuito de analisar as interações entre um composto e seu receptor. Um dos *softwares* mais utilizados é o *AutoDock Tools* (*AutoDock*) um programa de código aberto que utiliza cálculos de forma empírica, possui uma interface onde os dados e a estrutura das moléculas são exibidos. Seus cálculos são feitos por pacotes de equações determinadas para cada tipo de algoritmo que o usuário desejar utilizar. O que chama atenção no *AutoDock* é o fato de ser de código aberto, oferecendo a possibilidade de pesquisadores do mundo todo melhorarem o desempenho na predição de interações químicas, demonstrando, assim, o seu potencial como um excelente preditor de interações moleculares (Santana; Soares, 2022).

O AutoDock é um *software* de ancoragem molecular desenvolvido com base em algoritmos de busca que realizam cálculos de energia para simular e destacar as ligações químicas. O programa utiliza parâmetros de busca avançados, como o Algoritmo Genético (GA) e o Algoritmo Genético Lamarckiano (LGA). A simulação aplica um campo de força — que considera todas as interações moleculares dentro de uma área tridimensional do complexo — para estimar as conformações e a orientação (pose) do ligante. O resultado do AutoDock fornece as energias de afinidade, entropia, energia livre e energia interna do complexo, essenciais para avaliar a estabilidade da ligação (Goodsell *et al.*, 2020; Guedes *et al.*, 2021).

3 METODOLOGIA

Este é um estudo experimental de caráter exploratório, realizado por meio de uma predição *in silico* do *docking molecular* (acoplamento molecular) do complexo risperidona-receptor D2. Este estudo envolveu uma análise computacional feita no Centro Universitário Vértice – Univértix, na cidade de Matipó-MG, onde foram feitas todas as atividades de pesquisa destacadas. A pesquisa foi desenvolvida de agosto a setembro de 2025. Após obter os dados e a realização do *docking molecular*, todos os resultados foram anotados e salvos para uso. Para execução foram realizadas etapas a saber:

3.1 Busca do composto molecular

Para a busca do complexo receptor-risperidona, foi acessado o banco de dados Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>). O complexo receptor-ligante extraído foi, subsequentemente, submetido a um processo de curadoria, onde foram aplicados cálculos para otimizar a estrutura molecular antes de ser utilizado na simulação (Santana; Soares, 2022).

3.2 Otimização dos compostos moleculares.

A molécula do ligante foi otimizada utilizando o *software* Avogadro (<https://avogadro.cc/>). Nesse processo, foram adicionados os hidrogênios e aplicado o campo de força MMFF94 para o cálculo de energias e o alcance da conformação de

menor energia para a estrutura. A estrutura do receptor, por sua vez, foi analisada detalhadamente quanto ao sítio de ligação, às cargas a serem utilizadas e às cadeias necessárias para a realização do redocking (metodologia de reprodução da pose) (Hussain et al., 2023).

3.3 Docking Molecular

O *Docking Molecular* utiliza a conformação e orientação do ligante (pose), analisando a complementariedade molecular entre o ligante e o alvo. O *software* utilizado foi o *AutoDock Tools* 1.5.7, com ligante rígido, prevendo a energia de ligação e afinidade, respectivamente (Goodsell et al., 2020).

Os parâmetros de cálculos considerados nessa função de busca no *AutoDock Tools* foram os cálculos com uma função de avaliação híbrida (empírico e campo de força), gerando uma *grid box* (caixa de grade) formada na região tridimensional fornecida a partir das coordenadas inseridas do ligante e abrangendo o sítio alvo desejado. É possível fazer todas as ligações não rotacionáveis a partir da verificação dos ângulos de torção (pois estamos tratando de um ligante rígido), avaliando também a análise de campo de força (visando a todas as interações entre o complexo). Para validação final são utilizadas as conformações e orientações do ligante (pose) no complexo, observado a entropia, a energia livre e a energia livre de ligação fornecidas no *AutoDock Tools* (Goodsell et al., 2020).

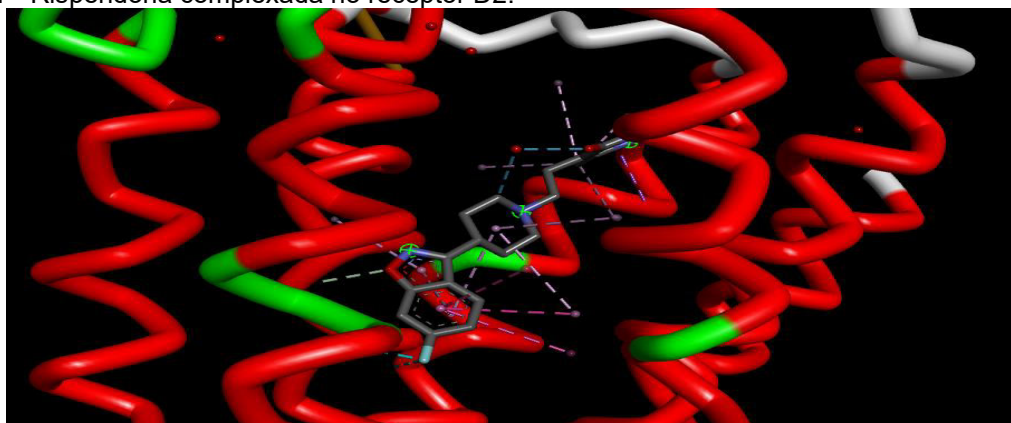
A análise de resultados é o processo final no qual se busca obter a real validação do complexo ligante-molécula alvo predito no processo de *docking molecular*. Foram analisados os valores de pontuação do nível de energia calculada do complexo utilizando o *redocking*, a pose de maior e melhor estabilidade. É necessário ainda, analisar as interações ocorridas entre o ligante e o sítio de ligação, assegurando as mesmas interações (Santana; Soares, 2022).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi utilizado o banco de dados *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>) na busca do complexo receptor-ligante. Nele, contém o depósito de diversas proteínas de onde foram resgatadas as estruturas moleculares do complexo. Foi encontrado o

receptor D2 complexado com o antipsicótico atípico Risperidona (PDB DOI: 1 <https://www.rcsb.org/structure/6CM4>) tendo a risperidona com fórmula molecular C₂₃H₂₇FN₄O₂ (Mohl; Busath, 2017; Sheng *et al.*, 2018). As estruturas moleculares estavam complexadas e necessitavam de tratamento por estarem cristalizadas. Na estrutura observada, havia algumas moléculas necessárias para cristalização que também foram removidas para evitar interações indesejadas. Havia artefatos (PEG2002, PEG2003, PEG2004 e OLA2005) de cristalização, a estrutura continha 15 águas estruturais, algumas estavam ligadas ao ligante e outras ao receptor. Essas águas são necessárias para que a estrutura do complexo seja cristalizada e a molécula não fique mal representada. Uma molécula de água se mostrou necessária na interação e foi salva como cofator como pode-se verificar na Figura 1, representando as águas como esferas ligadas a pontilhados (Sheng *et al.*, 2018).

Figura 1 - Risperidona complexada no receptor D2.



Fonte: Elaboração própria.

Dessa forma, como o ligante removido com o nome risperidona foi extraído, suas coordenadas foram preservadas no formato mais adequado (Mol2), o ligante foi otimizado no *software* de modelagem molecular *Avogadro* (<https://avogadro.cc/>), utilizando o protocolo para *docking* fornecido por (AutoDock (scripps.edu)). Os hidrogênios polares foram adicionados a um pH 7,4 (já que a estrutura cristalizada não continha). O campo de força *Merck Molecular Force Field (MMFF94)* (Campo de Força Molecular Merck) utilizou cálculos de mecânica molecular para minimizar a energia e otimizar o composto. Uma vez que o ligante está co-cristalizado, a sua estrutura deve ser minimizada (menor nível de entropia/entalpia) para similar exatamente a ligação

com o receptor em ambiente biológico (Santana; Soares, 2022). O campo de força utilizou a busca randomizada, pois nela se consideram os mínimos de energia, mas sem descarte, conforme Tabela 1, em que se nota a discrepância favorável em relação às moléculas (Hussain *et al.*, 2023).

Tabela 1 - Valores fornecidos da molécula antes e depois de extraí-la.

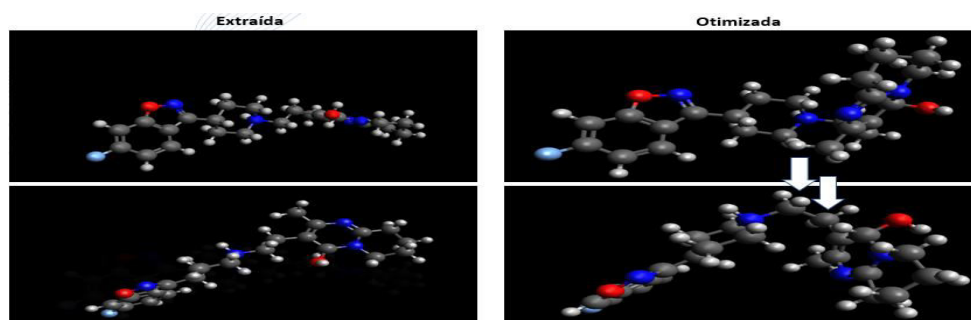
	Energia kJ/mol
Molécula Extraída	160,932
Molécula Otimizada	-288,579

Fonte: Elaboração própria.

Como a molécula foi cristalizada, esperavam-se esses valores de energia muito discrepantes, uma vez que a mudança conformacional (posição no espaço) — gerada pelo *Avogadro* na inserção do campo de força — sempre procurará imitar a molécula em sistema biológico com a menor energia possível (Santana; Soares, 2022).

A Figura 2 mostra a mudança conformacional da molécula extraída para a molécula otimizada em duas posições (lateral e frontal) comparadas lado a lado. As torções dos ângulos de rotação dos carbonos indicados pelas setas na imagem mostram que a rotação influenciou na mudança da conformação da molécula e no valor energético (Shiraogawa; Hasegawa, 2023).

Figura 2 - Otimização da molécula extraída.



Fonte: Elaboração própria.

Os aminoácidos utilizados previstos para a ligação, de acordo com a estrutura do receptor, podem ser vistos na Tabela 2. Esses aminoácidos encontram-se acoplados ao ligante na estrutura cristalizada. Nota-se que uma água foi considerada como cofator, por isso, ela também foi implementada na lista. As coordenadas do ligante que serão utilizadas no *redocking* em relação ao receptor são vistas na Tabela

3, em que foram utilizadas, posteriormente, para direcionar a posição da ligação (QI *et al.*, 2024).

Tabela 2 - Posições dos aminoácidos esperados para ligação.

Aminoácido/Cofator	Posição
Valina	91
Leucina	94
Triptofano	100
Fenilalanina	110
Valina	115
Cisteína	118
Serina	197
Triptofano	386
Fenilalanina	389
Fenilalanina	390
Tirosina	408
Treonina	412
HOH	2112

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 3 - Coordenadas do ligante no espaço.

Dimensões	Coordenada vetorial
X	9,925033
Y	5,845933
Z	-9,581867

Fonte: Elaboração própria.

Para a estrutura peptídica do receptor, considerando-se tratamento matemático, utilizaram-se as cargas de *Kollman*, uma vez que têm melhor valor padrão de carga atômica, ajustando para reproduzir o Potencial Eletrostático Molecular (PEM) para cada aminoácido, por meio da mecânica quântica. Já para os ligantes, foram utilizadas as cargas de *Gasteiger* que melhor modelam a geometria do ligante com o receptor (QI *et al.*, 2024). O receptor D2 utilizado possui uma cadeia (Cadeia A), contendo nela 430 aminoácidos. Todos os aminoácidos foram curados, pois havia regiões desordenadas e de não similaridade. Para isso, as estruturas foram melhoradas e comparadas com P00720 (P00720) (fago T4 de *Enterobacteria*) e P14416 (P14416) (*Homo sapiens*) garantindo a fidelidade da estrutura do receptor como visto na Figura 3 (Victor *et al.*; 2021).

Figura 3 - Modelo de construção e comparação da estrutura do receptor D2.

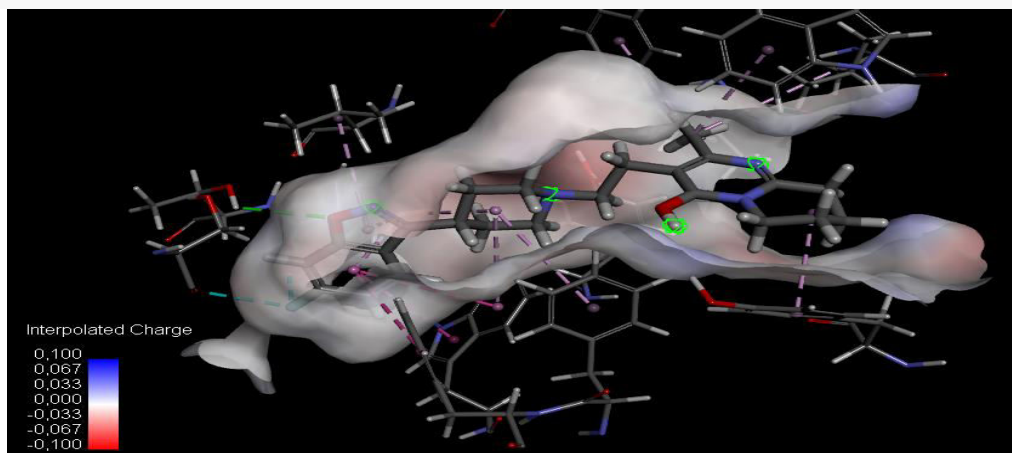


Fonte: <https://www.rcsb.org/structure/6CM4>.

Dessa maneira, o docking molecular foi executado utilizando o software AutoDock Tools (ADT). O receptor D2 foi introduzido no software utilizando apenas a cadeia A, que corresponde à sua estrutura funcional completa. O ligante, previamente otimizado, também foi fornecido, seguindo-se o protocolo de *docking* recomendado pelo AutoDock (AutoDock (scripps.edu)). A execução da simulação foi realizada com sucesso, utilizando as coordenadas vetoriais específicas já detalhadas na Tabela 3 (Gunasekaran; Ravi; Subramanian, 2022; Nassar et al., 2023).

A área de superfície de carga interpolar do complexo após o *docking* finalizado obteve região de energia negativa ou próximas, demonstrando a estabilidade do ligante, como se pode observar na Figura 4 (Ahmad *et al.*, 2021).

Figura 4 - Área de superfície com valor de carga do ligante.

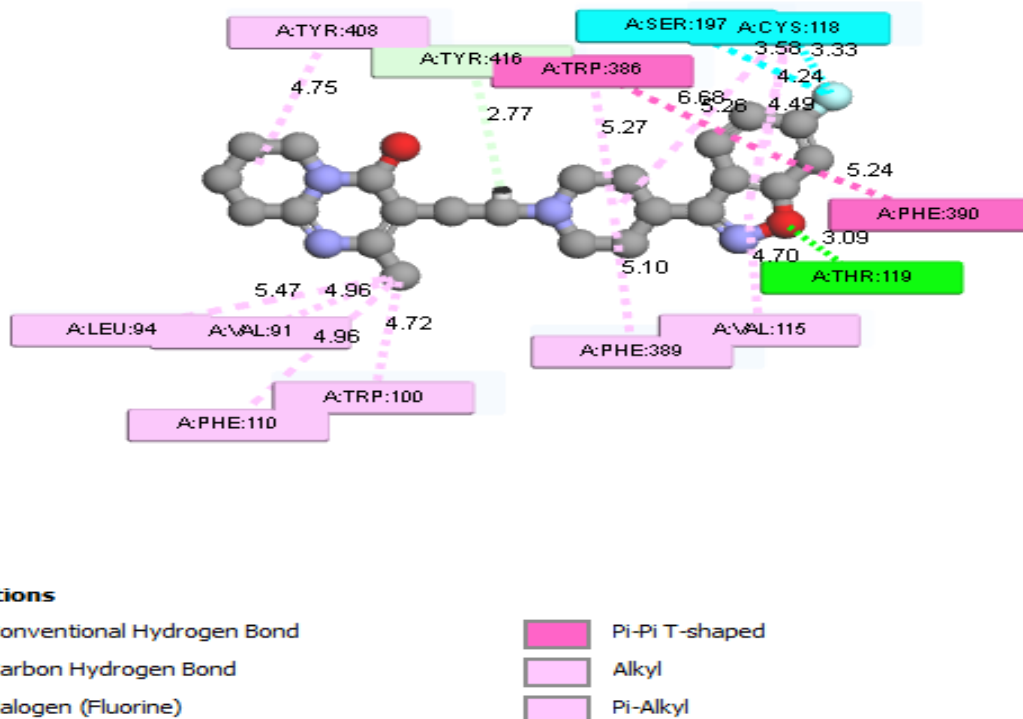


Fonte: Elaboração própria.

A energia livre de ligação foi de -9,61 kcal/mol um valor coerente para compostos bioativos como no complexo (Risperidona ligada ao receptor D2 após o *docking*); a Entropia do sistema foi de 4.58 kcal/mol/K (como esperado para sistemas biológicos) e a Energia Livre foi de -1373.85 kcal/mol sendo muito favorável, demonstrando espontaneidade da reação (Goodsell *et al.*, 2020; Guedes *et al.*, 2021).

Por conseguinte, para validação do *redocking*, foi feito o *Root Mean Square Deviation* (RMSD) (raiz do desvio quadrático médio) em que o resultado obtido foi excelente sendo (A): 0,8285, recomendado valor menor que 2 angstroms. A energia de interação do complexo, como citada acima, foi de -9,61 kcal/mol. Todas as interações com os aminoácidos do receptor D2, como os citados na Tabela 2, foram analisadas no diagrama 2D apontados na Figura 5 (Guedes *et al.*, 2021; Santana; Soares, 2022).

Figura 5 - Interações da risperidona com os aminoácidos do receptor após Docking.

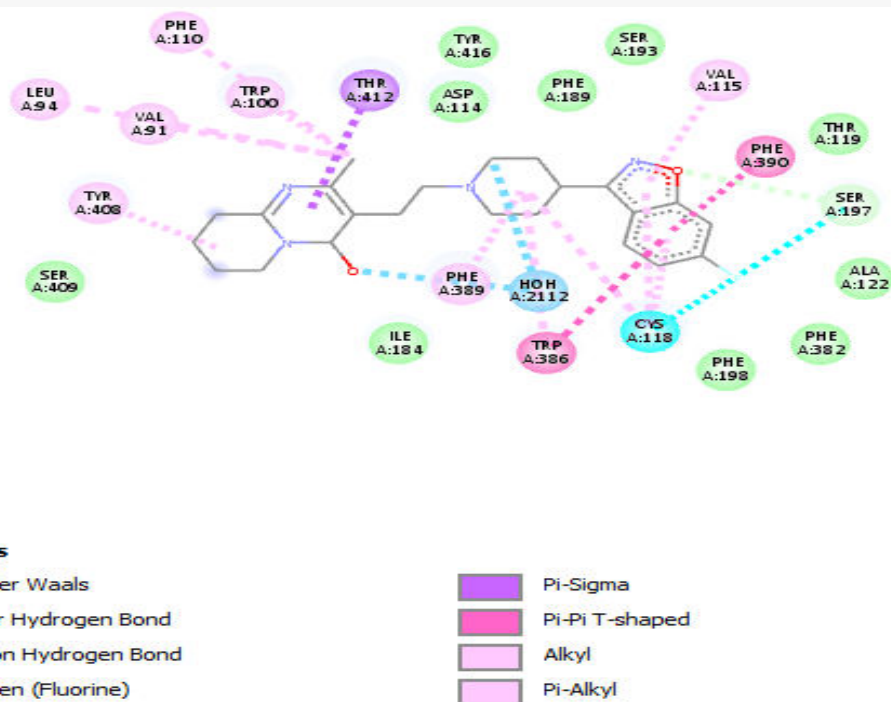


Fonte: Elaboração própria

As interações entre o ligante e o receptor se devem a quase inteiramente a ligações entre os aminoácidos com os anéis cíclicos do ligante. O anel aromático realiza grande parte das ligações, sendo ele de suma importância (Surya; Malaviya, 2023).

Ao observar a Figura 5, os dois anéis da direita reagem com anéis cíclicos dos aminoácidos (AA) PHE390 e TRP386. Os anéis da esquerda reagem com anéis cíclicos dos AA TRP100, TRY408 e PHE110 demonstrando que aminoácido cíclicos são importantes nas interações do complexo. Nota-se que as interações com os anéis do ligante se dão por interações *Pi-Pi T-shaped*, *Alkyl*, *Pi-Alkyl*, caracterizadas por ligações covalente (*Pi*) e relacionadas a compostos cíclicos (*Alkyl* e *Pi-Alkyl*). Essas interações podem fortalecer o complexo por serem mais estáveis (Gautam; Pathak; Dubey, 2024).

Figura 6 - Presença de interações de *Van der Waals* no complexo estudado.



Fonte: Elaboração própria.

Observou-se, também, na Figura 6 a formação de interações de *Van der Waals* com os AA SER409, TYR416, ASP114, PHE189, SER193, ILE184, TYR119, ALA122, PHE122 e PHE 198. Essas interações, junto às pontes de hidrogênio, são as mais importantes, pois são ligações mais estáveis ou estabilizadas e garantem a eficácia de substâncias em sistemas biológicos. Apesar de serem fracas, o volume de ligações mantém a estabilidade do complexo (Nanjundaswamy *et al.*, 2021; Surya; Malaviya, 2023). Elas auxiliam, portanto, no encaixe entre ligantes e aminoácidos (assim como em enzimas ligadas ao substrato). Também são interações dipolo e, como os aminoácidos estudados, são polares ou possuem cadeias cíclicas. Essas interações tendem a serem formadas, potencializando as do complexo. Em relação a essas mesmas ligações, foi notório observar, como destacado na Figura 6, a grande presença destas ligações de *Van der Waals* na região dos anéis aromáticos e regiões polares da direita (Laboud *et al.*, 2023; Santana; Soares, 2022).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir desses resultados obtidos, pode-se dizer que a energia livre favorável *RMSD* menor que 2, além do valor de entalpia favorável para o sistema e energia de ligação condizente, são parâmetros que podem validar o *docking*. Verificou-se, ainda, que as interações químicas puderam ser previstas, como as de *Van der Waals* e *Pi*, sustentando que é possível analisar as interações do complexo receptor-ligante e exaltar informações sobre o mecanismo de ação.

Logo, o *docking* permitiu a análise das diversas interações entre os aminoácidos e o ligante. Portanto, conclui-se que esta pesquisa forneceu dados das interações ocorridas que são passíveis de serem previstas, com uso da bioinformática para estudo das interações entre a risperidona e o receptor D2.

A esquizofrenia é uma doença que afeta milhões de pessoas no mundo trazendo grande preocupação. Sendo assim, no contexto dos medicamentos, entender como estes fármacos funcionam é de suma importância para melhorar o tratamento e promover o desenvolvimento de novos compostos. Com o *docking molecular* fornecido pelo *AutoDock Tools*, as energias de ligação e *RMSD* favoráveis permitiram observar a interação de forma indubitável no domínio de ligação do receptor D2, sendo este um passo para que novos estudos possam ser feitos, garantindo o avanço da ciência e do tratamento da esquizofrenia.

REFERÊNCIAS

COSTARDI, G.; GADELHA, A.; BRESSAN, R. Esquemas antipsicóticos de redução gradual individualizantes considerando a dinâmica do bloqueio D2. **Journal of Psicofarmacology**, São Paulo, v. 35, n. 9, p. 1161-1162, jul. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34313143/>. Acesso em: 28 mar. 2025.

DAOUD, N.; BORAH, P.; DEB, K.; VENUGOPALA, N.; HOURANI, W.; ALZWEIRI, M.; BARDAWEEL, K.; TIWARI, V. ADMET Profiling in Drug Discovery and Development: Perspectives of In Silico, In Vitro and Integrated Approaches. **Current Drug Metabolism**, Zarqa, v. 22, n. 7, p. 503-522, set. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34225615/>. Acesso em: 28 mar. 2025.

GAUTAM, S.; PATHAK, S.; DUBEY, H. The Role of Molecular Docking in Modern Drug Discovery and Development: A Comprehensive Review. **Journal of Drug Discovery and Health Sciences**, Uttar Pradesh, v. 1, n. 3, p. 129-137, set. 2024. Disponível em: https://jddhs.com/index.php/jddhs/article/download/22/71?utm_source=chatgpt.com. Acesso em: 17 ago. 2025.

GOODSELL D.; SANNER, M.; OLSON, A.; FORLI.; S. A suíte AutoDock aos 30. **Protein Science**, Nova Jersey, v. 30, n. 1, p. 31-43, set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32808340/>. Acesso em: 27 mar. 2025.

GUEDES, A.; COSTA, C.; DOS SANTOS, B.; KARL, M.; ROCHA, K.; TEIXEIRA, M.; GALHEIGO, M.; MEDEIROS, V.; KREMPSER, E.; CUSTÓDIO, L.; BARBOSA, C.; NICOLÁS, F.; DARDENNE, E. Drug design and repurposing with DockThor-VS web server focusing on SARS-CoV-2 therapeutic targets and their non-synonym variants. **Science Republic**, Petrópolis, v. 11, n. 1, p. 5543 – 5563, mar. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692377/>. Acesso em: 29 mar. 2025.

GUNASEKARAN, M.; RAVI, R.; SUBRAMANIAN, K. Molecular docking analysis of lupeol with different cancer targets. **Bioinformation**, Puducherry, v. 18, n. 3, p. 134-140, mar. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36518133/>. Acesso em: 16 ago. 2025.

HUSSAIN, R.; RUBAB, S.; MARYAM, A.; ASHRAF, T.; ARSHAD, M.; LAL, K.; SUMRRA, S.; ASHRAF, S.; ALI, B. Síntese, propriedades ópticas espectroscópicas e não lineares e atividade antimicrobiana dos complexos (II), Co (II) e Ni (II): estudos experimentais e teóricos. **ACS Omega**, Dera Ghazi Khan, v. 8, n. 45, p. 42598-42609, nov. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38024690/>. Acesso em: 04 mar. 2025.

LABOUD, N.; HASSAN, N.; HASSANEEN, M.; HASSANEEN, E.; SALEH, M.; MOHAMED, A. Newly Synthesized Arylazo Derivatives Induce Apoptosis and G2/M Cell Cycle Arrest With Molecular Docking Validation in Human Cancer Cell Lines. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, Münster, v. 23, n. 10, p. 1192-1203, mar, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36744691/>. Acesso em: 21 set. 2025.

MOHL, G.; BUSATH, D. In Silico Discovery of a Protein-Protein Interaction Inhibitor for Influenza Viruses. **Biophysical Journal**, Utah, v. 112, n. 3, p.493-495, fev. 2017. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/313355797>. Acesso em: 08 ago. 2025.

NANJUNDASWAMY, S.; BINDHU, S.; ARUN, R.; NAGASHREE, S.; KARTHIK, S.; MALLU, P.; RAVISHANKAR, V. Design, synthesis of pyridine coupled pyrimidinone/pyrimidinethione as anti-MRSA agent: Validation by molecular docking and dynamics simulation. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, Mysuru, v. 40, n. 22, p. 12106-12117, ago. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34424132/>. Acesso em: 20 set. 2025.

NASSAR, H.; SIPPL, W.; DAHAB, A.; TAHA, M. Molecular docking, molecular dynamics simulations and in vitro screening reveal cefixime and ceftriaxone as GSK3 β covalent inhibitors. **Royal Society of Chemistry Advances**, Amã, v. 13, p. 11278-11290, abr. 2023. Disponível em:

https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2023/ra/d3ra01145c?utm_source=chatgpt.com. Acesso em: 13 set. 2025.

QI, C.; YU, Y.; LV, H.; JU, X.; JI, X.; LI, P.; HE, K. Farmacologia de Rede Integrada e Docking Molecular para Explorar os Mecanismos da Decocção de Ningshen Wendan no Tratamento da Esquizofrenia. **Psiquiatria Alfa**. Tongliao, v. 25, n. 4, p. 456-464, ago. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39360308/>. Acesso em: 09 ago. 2025.

SANTANA, E.; SOARES, A. Predição *in silico* de compostos bioativos contra SARS-CoV-2. Anais do FAVE – **Fórum Acadêmico da Univértix**. Matipó, v. 1, n. 1, p. 1-16, dez. 2022. Website. Disponível em: <https://revistadeciencias.univertix.net/>. Acesso em: 03 mar. 2025.

SHIRAOGAWA, T.; HASEGAWA, J. Optimization of General Molecular Properties in the Equilibrium Geometry Using Quantum Alchemy: Na Inverse Molecular Design Approach. **Journal of Physical Chemistry A**, Japão, v. 127, n. 19, p. 4345-4353, maio. 2023. Disponível em: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jpca.3c00205?utm_source=chatgpt.com. Acesso em: 16 ago. 2025.

SOARES, A. **Identificação de lipocalinas com domínio de ligação a histamina e serotonina e validação de genes de referência em transcriptomas de glândula salivar, intestino e ovário do carrapato *Amblyomma sculptum***. Orientador: Cláudio Lisias Mafrá de Siqueira, 2015. 132 f. Tese de doutorado (Tese em Bioquímica e Biologia Molecular) - Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa. 2015. Disponível em: <https://locus.ufv.br/items/ba186e3d-e355-4206-9fa8-a116bb644d33>. Acesso em: 19 abr. 2025.

SHENG, W.; TAO, C.; ANAT, L.; BRIAN, K.; SHOICHET, DANIEL.; BRYAN, R. Estrutura do receptor de dopamina D2 ligado ao antipsicótico atípico risperidona. **Nature**, Carolina do Norte, v.555, n. 1, p. 269–273, jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature25758>. Acesso em: 03 mar. 2025.

SURYA, R.; MALAVIYA, A. Validação in-silico de novas atividades terapêuticas de withaferin a usando docking molecular e estudos dinâmicos. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, Karnataka, v. 11, n. 41, p. 5045-5056, jun. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35608923/>. Acesso em: 20 set. 2025.

TANDON, R.; GALEDO, K.; BUCHANAN, R. Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2020. **Schizophrenia Research**, Amsterdã, v. 226, n. 1, p. 1-23, set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32622732/>. Acesso em: 28 mar. 2025.

VICTOR, S.; RENAN, L.; LEONARDO, P.; SIMÕES, A.; NAILTON, M. Construção, otimização e ancoragem molecular de substâncias bioativas em biomacromoléculas:

um tutorial prático. **Química Nova**, São Paulo, v. 45, n. 2, p. 223-234, set. 2021. Disponível em: <https://quimicanova.sbq.org.br/pdf/NT2021-0169>. Acesso em: 18 mar. 2025.

ZUK, J.; BARTUZI, D.; SILVA, A. G.; PITUCHA, M.; KOSZŁA, O.; WRÓBEL, T.; MATOSIUK, D.; CASTRO, M.; KACZOR, A. Allosteric modulation of dopamine D₂L receptor in complex with G_{i1} and G_{i2} proteins: the effect of subtle structural and stereochemical ligand modifications. **Pharmacological Reports**, Lublin, v. 74, p. 406-424, jan. 2022. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s43440-021-00352-x?utm_source=chatgpt.com#citeas. Acesso em: 27 mar. 2025.