



INSTITUTO FEDERAL
Rondônia



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Secretaria de Educação Profissional e Tecnológica
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Rondônia

**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE
RONDÔNIA – IFRO
CAMPUS GUAJARÁ-MIRIM
LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

ATHIRSON GABRIEL DA ROCHA CARNEIRO

**BIOATIVOS DE PRODUTOS NATURAIS NA INIBIÇÃO DA METILTRANSFERASE
DO VÍRUS DA DENGUE: estudo *in silico* de compostos de cacau (*Theobroma
cacao* L.)**

GUAJARÁ-MIRIM/RO
2026

ATHIRSON GABRIEL DA ROCHA CARNEIRO

BIOATIVOS DE PRODUTOS NATURAIS NA INIBIÇÃO DA METILTRANSFERASE DO VÍRUS DA DENGUE: estudo *in silico* de compostos de cacau (*Theobroma cacao* L.)

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo Científico) apresentado ao curso de Licenciatura em Ciências Biológicas do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Rondônia (IFRO) – *Campus* Guajará-Mirim, como requisito parcial para obtenção do Título de Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Vieira

Coorientadora: Profa. Dra. Kally Alves de Sousa

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Gerador de Ficha Catalográfica do IFRO.

C289b

Carneiro, Athirson Gabriel da Rocha.

Bioativos de produtos naturais na inibição da metiltransferase do vírus da dengue: estudo in silico de compostos de cacau (*Theobroma cacao* L.) / Athirson Gabriel da Rocha Carneiro. - Guajará-Mirim, 2025. 29 f. : il.

Orientador(a): Prof. Dr. Rafael Vieira.

Coorientador(a): Profª. Dra. Kally Alves de Sousa.

Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências Biológicas) – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Rondônia - IFRO, Guajará-Mirim, 2025.

1. Antivirais. 2. Docagem molecular. 3. Bioinformática. 4. *Aedes*. 5. Metabólitos especiais. I. Vieira, Rafael (orient.). II. Sousa, Kally Alves de (coorient.). III. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Rondônia - IFRO. IV. Título.

CDD: 616.918

Bibliotecário(a) Responsável: Fernanda Leite Dias, CRB-11/909

ATHIRSON GABRIEL DA ROCHA CARNEIRO

BIOATIVOS DE PRODUTOS NATURAIS NA INIBIÇÃO DA METILTRANSFERASE DO VÍRUS DA DENGUE: estudo *in silico* de compostos de cacau (*Theobroma cacao* L.)

Trabalho de Conclusão de Curso (Artigo Científico) apresentado ao curso de Licenciatura em Ciências Biológicas do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Rondônia (IFRO) – *Campus* Guajará-Mirim, como requisito parcial para obtenção do Título de Licenciado em Ciências Biológicas.

Aprovado em: 19/09/2025

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rafael Vieira (orientador)
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Rondônia (IFRO) *Campus*
Ji-Paraná

Prof.^a Dr.^a Kally Alves de Sousa (coorientadora)
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Rondônia (IFRO) *Campus*
Guajará-Mirim

Prof. Dr. Givaldo Souza da Silva
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Acre (IFAC) *Campus* Xapuri

Profa. Dra. Joci Neuby Alves Macedo
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Rondônia (IFRO) *Campus*
Ji-Paraná

Bioativos de produtos naturais na inibição da metiltransferase do vírus da dengue: estudo *in silico* de compostos de cacau (*Theobroma cacao* L.)

Athirson Gabriel da Rocha Carneiro¹

Kally Alves de Sousa²

Rafael Vieira³

RESUMO

A dengue é uma doença viral transmitida por mosquitos do gênero *Aedes* e representa um sério problema de saúde pública, especialmente em países tropicais como o Brasil. A enzima metiltransferase, essencial para a replicação viral, é um alvo importante para o desenvolvimento de antivirais. Este estudo buscou, por meio de ancoragem molecular, avaliar o potencial inibitório de compostos bioativos presentes em exsudatos de fermentação de sementes de cacau (*Theobroma cacao* L.) sobre a metiltransferase viral. Foi realizada uma triagem *in silico* com as plataformas Discovery Studio, PyMOL, Dynamic Dock e CB-Dock2, utilizando estruturas da base Lumios, além de dados do PubChem e do Protein Data Bank. Foram analisados as energias de ligação e os tipos de interações moleculares entre 13 compostos e a enzima-alvo. Os resultados mostraram que procianidina, catequina e trealose apresentaram as menores energias de ligação e as interações mais estáveis no sítio ativo, indicando maior afinidade e potencial de inibição. Conclui-se que a prospecção de metabólitos especiais, aliada a ferramentas computacionais, constitui uma estratégia promissora para identificar candidatos a antivirais naturais contra a dengue.

Palavras-chave: antivirais; docagem molecular; bioinformática; *Aedes*; metabólitos especiais.

¹ Graduando em Ciências Biológicas pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Rondônia (IFRO) Campus Guajará-Mirim. E-mail: athirsoncarneiro@gmail.com

² Doutora em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos. Professora do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Rondônia (IFRO) Campus Guajará-Mirim. E-mail: kallys.sousa@ifro.edu.br.

³ Doutor em Química Orgânica. Professor do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Rondônia (IFRO) Campus Ji-Paraná. E-mail: rafael.vieira@ifro.edu.br.

ABSTRACT

Dengue is a viral disease transmitted by mosquitoes of the genus *Aedes* and is a serious public health problem, especially in tropical countries such as Brazil. The methyltransferase enzyme, essential for virus replication, is an important target for the development of antiviral drugs. This study sought, through molecular docking, to evaluate the inhibitory potential of bioactive compounds present in fermentation exudates of cocoa seeds (*Theobroma cacao* L.) on viral methyltransferase. An *in silico* screening was performed using the Discovery Studio, PyMOL, Dynamic Dock, and CB-Dock2 platforms, with structures from the Lumios database and data from PubChem and the Protein Data Bank. The binding energies and types of molecular interactions between 13 compounds and the target enzyme were analyzed. The results showed that procyanidin, catechin, and trehalose presented the lowest binding energies and stable interactions at the active site, indicating greater affinity and inhibition potential. It is concluded that prospecting for special metabolites, combined with computational tools, constitutes a promising strategy for identifying natural antiviral candidates against dengue.

Keywords: antivirals; molecular docking; bioinformatics; *Aedes*; special metabolites.

1. INTRODUÇÃO

As doenças tropicais negligenciadas (DTNs) constituem um grupo de infecções que afetam, predominantemente, populações vulneráveis, impactando mais de 1,4 bilhão de pessoas em todo o mundo, e historicamente recebem pouca atenção em pesquisa, prevenção e tratamento (Who, 2023). Entre elas, a dengue é uma doença viral transmitida por mosquitos do gênero *Aedes*, que afeta milhões de pessoas anualmente e representa um grave problema de saúde pública, especialmente em países tropicais como o Brasil (Wilder-Smith *et al.*, 2012). Apesar dos avanços em programas de controle vetorial e no desenvolvimento de vacinas, ainda não existe um antiviral específico aprovado para o tratamento da doença. Dentre os diversos alvos moleculares do vírus da dengue, destaca-se a enzima metiltransferase (Mtase), localizada na porção N-terminal da proteína NS5, considerada essencial para o ciclo de replicação viral (Noble *et al.*, 2014). Essa enzima participa da metilação do RNA viral, processo fundamental para a estabilidade do genoma e para a evasão do sistema imunológico do hospedeiro, o que a torna um alvo promissor para o desenvolvimento de inibidores antivirais.

Nesse contexto, a docagem molecular surge como uma importante técnica computacional utilizada para prever a interação entre moléculas, geralmente entre um ligante, frequentemente uma substância bioativa, e um receptor biológico, como uma enzima ou uma proteína (Amaro *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2019). Essa abordagem permite avaliar a afinidade e a estabilidade da ligação molecular, facilitando a identificação de compostos com potencial para atuar como inibidores ou moduladores da proteína-alvo (Ruan *et al.*, 2013).

No desenvolvimento de fármacos, a docagem molecular é uma ferramenta valiosa para a triagem virtual de compostos, pois reduz o tempo e os custos em comparação com métodos experimentais tradicionais (Choi; Lee, 2021; Jorgensen, 2004). A técnica permite simular o posicionamento do ligante na região ativa da proteína, analisando interações químicas importantes, como ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas e ligações eletrostáticas, essenciais para a formação de uma ligação eficaz.

Compostos naturais têm se mostrado fontes promissoras de agentes bioativos. O cacau (*Theobroma cacao* L.), em particular, é rico em flavonoides, alcaloides e outros metabólitos secundários com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e,

em alguns casos, antivirais, o que o torna um candidato interessante para estudos antivirais, conforme Huq *et al.* (2024). Assim, a triagem das moléculas presentes na fermentação do cacau contra a metiltransferase do vírus da dengue pode revelar candidatos potenciais para a inibição dessa enzima, contribuindo para o desenvolvimento de novos antivirais.

Portanto, esta pesquisa justifica-se pela relevância social e científica de buscar novas alternativas terapêuticas contra a dengue, ao integrar o potencial de compostos naturais de origem tropical, como o cacau, com ferramentas modernas de descoberta de fármacos. Essa abordagem pode contribuir significativamente para o desenvolvimento de tratamentos antivirais inovadores e eficazes.

O presente trabalho teve como objetivo investigar, por meio da docagem molecular, o potencial das moléculas presentes em exsudatos da fermentação de sementes de cacau na inibição da enzima metiltransferase do vírus da dengue. A metodologia empregada consistiu na triagem *in silico*, utilizando diferentes plataformas de docagem molecular, como Discovery Studio, PyMOL, Dynamic Dock (<https://dockingdynamic.netlify.app/>) e CB-Dock2, com dados estruturais obtidos de bases públicas, como PubChem e o Protein Data Bank (PDB). Essa abordagem permitiu estimar a energia de ligação e mapear as interações moleculares entre os compostos selecionados e o receptor-alvo, orientando a identificação dos candidatos mais promissores para estudos futuros.

2. METODOLOGIA

O estudo foi conduzido por meio de métodos *in silico*, utilizando ferramentas de docagem molecular para avaliar a interação entre o receptor-alvo e 13 compostos identificados em exsudatos provenientes da fermentação espontânea de sementes de cacau. Tais compostos foram extraídos do banco de dados da plataforma LUMIOS (Vieira; Sousa; Castro-Gamboa, 2024; Vieira, 2023). Além do alvo proteico do vírus da dengue, foram aplicadas técnicas de modelagem molecular por meio dos softwares PyMOL e Discovery Studio Visualizer, bem como de ferramentas especializadas, como Dynamic Dock e CB-Dock2, com o objetivo de calcular e comparar o grau de afinidade das interações. Esses procedimentos permitiram identificar os compostos com maior potencial de atividade antiviral.

2.1 Seleção de Proteína-Alvo

Para a seleção da proteína utilizada como receptor na docagem molecular, consultou-se a base de dados Protein Data Bank (PDB). Por meio dessa ferramenta, foi obtida a estrutura da enzima metiltransferase da dengue, identificada pelo código 1L9K, envolvida na replicação viral.

2.2 Seleção dos Ligantes Bioativos

Foram selecionadas 13 moléculas identificadas em exsudatos da fermentação espontânea de sementes de cacau: catequina, trealose, teobromina, cafeína, procianidina, adenina, indole-3-acetamida, ácido ftálico, anidrido ftálico, fenilalanina, tirosina, bis(2-ethylhexyl)phthalate e dibutyl benzene-1,2-dicarboxylate (Vieira; Sousa; Castro-Gamboa, 2024; Vieira, 2023). Embora as pesquisas iniciais tenham investigado essas moléculas devido ao seu potencial terapêutico em doenças respiratórias, neste estudo, elas foram selecionadas para explorar possíveis interações com alvos do vírus da dengue, visando identificar compostos naturais com atividade contra doenças tropicais negligenciadas. Os dados sobre essas moléculas foram obtidos inicialmente na base LUMIOS, e suas representações SMILES foram posteriormente verificadas no PubChem para garantir a precisão estrutural. Cada

molécula foi nomeada e numerada sequencialmente para organização durante as análises posteriores.

2.3 Softwares

Para a condução desta pesquisa, foram empregados os softwares PyMOL e Discovery Studio Visualize, especializados em visualização molecular tridimensional, bem como na representação bidimensional de estruturas químicas e de suas respectivas interações. As simulações de docagem molecular foram realizadas por meio das plataformas Dynamic Dock (em desenvolvimento) e CB-Dock2, ambas disponíveis como aplicações web. A escolha por essas ferramentas se deu pela praticidade de uso, pela acessibilidade e pela capacidade de processar múltiplos ligantes de forma automatizada, otimizando o fluxo de trabalho e reduzindo a demanda por recursos computacionais locais.

2.4 Docagem Molecular

Após a enumeração dos ligantes bioativos selecionados para a pesquisa, foi realizado o carregamento da estrutura tridimensional da proteína-alvo, identificada pelo código PDB 1L9K, na plataforma Dynamic Dock, possibilitando a visualização e a análise de sua conformação estrutural. Em seguida, foi realizada a docagem molecular das 13 moléculas previamente numeradas, de forma sequencial e individual, repetindo o procedimento três vezes para cálculo da média de afinidade.

Concluída a docagem molecular, os dados obtidos foram analisados e registrados, considerando-se os valores de afinidade de cada ligante com a proteína. As estruturas resultantes foram baixadas para análise posterior. Durante todo o processo, as coordenadas espaciais do centro da caixa de docagem permaneceram fixas, com valores de $X = 20$, $Y = 20$ e $Z = 20$, aplicados uniformemente a todas as moléculas.

Para verificação dos resultados, o procedimento foi repetido na plataforma CB-Dock2. Quando a diferença entre os valores obtidos em ambas as plataformas foi igual ou inferior a 0,3 kcal/mol, manteve-se a média resultante para cada molécula. Em todas as repetições, realizadas três vezes para cada ligante, as coordenadas espaciais do centro da caixa foram mantidas idênticas às utilizadas na Dynamic Dock,

visando maior precisão nos resultados.

2.5 Avaliação das Interações Proteína-Ligante

Com a conclusão da docagem molecular e o levantamento das médias de afinidade obtidas em ambos os programas, foi realizada a avaliação das interações, fundamentada na análise dos diagramas moleculares em 2D gerados pelo Discovery Studio, na verificação estrutural, na análise dos resíduos envolvidos e na identificação das ligações presentes no sítio ativo. Essa etapa baseou-se principalmente na comparação entre a estrutura do complexo proteína–ligante original e os 13 complexos moleculares formados pelos ligantes estudados, com suporte bibliográfico em artigos sobre o tema.

Para uma manipulação mais precisa e detalhada das estruturas tridimensionais, utilizou-se o software PyMOL, o que permitiu inspeções visuais minuciosas, a identificação de interações intermoleculares e a análise da orientação espacial dos ligantes no sítio ativo. As moléculas ligantes que apresentaram valores de afinidade ≥ -7 kcal/mol foram selecionadas para análises complementares e mais aprofundadas, visando compreender, de forma detalhada, o potencial de interação e a estabilidade do complexo proteína–ligante.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta seção, apresentam-se os resultados da triagem molecular entre os ligantes selecionados e o receptor-alvo do vírus da dengue. A análise considerou as energias de ligação, os tipos de interações envolvidas e a estabilidade dos complexos proteína-ligante.

3.1 Receptor-Alvo

O receptor selecionado para este estudo foi a metiltransferase do vírus da dengue, uma enzima essencial no ciclo de replicação viral, responsável pela metilação do RNA viral, processo crucial para a evasão do sistema imune do hospedeiro e para a estabilidade do RNA (Bhutkar *et al.* 2025). A proteína foi obtida do banco de dados do Protein Data Bank (PDB) sob o código 1L9K. Trata-se de uma transferência expressa em *Escherichia coli*, cristalizada e determinada por difração de raios X com resolução de 2,40 Å. O ligante presente na estrutura é o SAH (S-Adenosylhomocysteine), um produto da reação catalisada por metiltransferases, o que sugere que essa molécula pode servir de referência para a modelagem de novos inibidores. A seguir, estão apresentadas as principais características estruturais do receptor utilizado:

Tabela 1: Características estruturais e informações do receptor metiltransferase do vírus da dengue

Nome da proteína	<i>Dengue methyltransferase</i>
Código PDB	1L9K
Classificação	Transferase
Organismo	<i>Dengue virus type 2</i>
Expressão	<i>Escherichia coli</i>
Método de determinação	Difração de raios X
Resolução	2.40 Å
Ligante presente	SAH (S-Adenosylhomocysteine)
Autores	Egloff, M.P., Benarroch, D., Selisko, B., Romette, J.L., Canard, B.
Data de depósito	25 de março de 2002

Fonte: Adaptado de *Protein Data Bank* (PDB), entrada 1L9K. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/1L9K>. Acesso em: 4 jul. 2025.

3.2 Ligantes Selecionados

Os compostos extraídos da base de dados do LUMIOS incluem flavonoides, alcaloides e outros metabólitos secundários reconhecidos por suas atividades biológicas. Os dados do LUMIOS foram posteriormente comparados aos SMILES correspondentes no PubChem para confirmar a estrutura de cada ligante. Para cada um deles, suas representações no formato SMILES, apresentadas na Tabela 2, serviram de base para as análises estruturais e de interação molecular discutidas a seguir.

Tabela 2: Ligantes selecionados e suas respectivas representações SMILES

Estrutura	Nome	Smiles
Ligante Original	SAH	<chem>NC1NCNC2C1NCN2[C@@H]1O[C@H](CSC[C@H](N)C(O)O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>
Molécula 1	Catequina	<chem>C1[C@@H]([C@H](OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>
Molécula 2	Trealose	<chem>C([C@@H]1[C@H]([C@@H]([C@H]([C@H](O1)O[C@@H]2[C@@H]([C@H]([C@@H]([C@H](O2)CO)O)O)O)O)O)O</chem>
Molécula 3	Teobromina	<chem>CN1C=NC2=C1C(=O)NC(=O)N2C</chem>
Molécula 4	Cafeína	<chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N(C(=O)N2C)C</chem>
Molécula 5	Procianidina	<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)OC4(C(C(C5=C(C=C(C=C5O4)O)O)O)C6=CC(=C(C=C6)O)O)O</chem>
Molécula 6	Adenina	<chem>C1=NC2=NC=NC(=C2N1)N</chem>
Molécula 7	Indole-3-acetamide	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)CC(=O)N</chem>
Molécula 8	Ácido ftálico	<chem>C1=CC=C(C(=C1)C(=O)O)C(=O)O</chem>
Molécula 9	Anidrido ftálico	<chem>C1=CC=C2C(=C1)C(=O)OC2=O</chem>
Molécula 10	Fenilalanina	<chem>C1=CC=C(C=C1)C[C@@H](C(=O)O)N</chem>
Molécula 11	Tirosina	<chem>C1=CC(=CC=C1C[C@@H](C(=O)O)N)O</chem>
Molécula 12	Bis(2-ethylhexyl) phthalate	<chem>CCCC(CC)COC(=O)C1=CC=CC=C1C(=O)OCC(CC)CC</chem>
Molécula 13	Dibutyl Benzene-1,2-dicarboxylate	<chem>CCCCOC(=O)C1=CC=CC=C1C(=O)OCCCC</chem>

Fonte: Vieira (2023); ligante original obtido de PDB 1L9K; códigos SMILES obtidos no PubChem.

Após a análise dos compostos bioativos da fermentação do cacau e de seus

respectivos SMILES, foi possível identificar diversas famílias químicas, tais como flavonoides, dissacarídeos, alcaloides, bases nitrogenadas (purinas), derivados indólicos, ácidos dicarboxílicos aromáticos, anidridos de ácidos dicarboxílicos aromáticos, aminoácidos aromáticos e ftalatos. Embora não sejam o foco principal da pesquisa, duas dessas famílias destacaram-se pela maior frequência e pela importância estrutural no contexto das interações moleculares analisadas. Nesse grupo, destacaram-se especialmente os alcaloides e os flavonoides. Os alcaloides como a teobromina, cafeína e adenina, pertencentes às purinas, possuem núcleos heterocíclicos nitrogenados que favorecem o empilhamento pi-pi e ligações de hidrogênio, o que pode conferir estabilidade ao complexo pós-docagem molecular (Camiruaga *et al.*, 2023)

Flavonoides, catequina e procianidina destacam-se pelo elevado número de grupos hidroxila, que facilitam a formação de pontes de hidrogênio com resíduos polares do sítio ativo. Essa família de compostos é amplamente estudada devido às suas importantes propriedades terapêuticas, incluindo atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas (Ullah *et al.*, 2020).

3.3 Resultados da Docagem Molecular

Na tabela abaixo, estão ranqueados os ligantes de acordo com o valor de afinidade, incluindo o ligante original do complexo 19lk, que neste caso é o SAH.

Tabela 3: Parâmetros de afinidade e interação obtidos nas simulações de docagem molecular

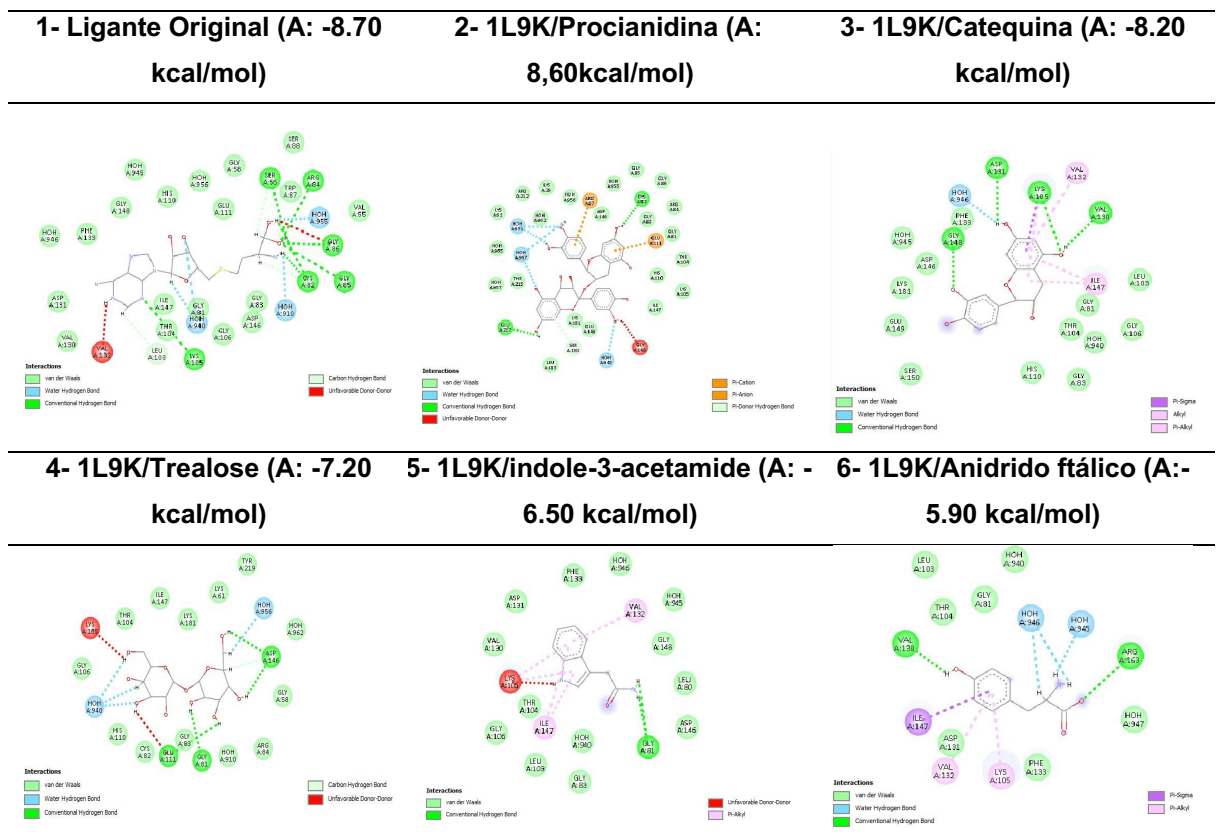
N°	Estrutura	Nome	Best Binding Affinity
1°	SAH	Ligante Original	-8.70 kcal/mol
2°	Procianidina	Molécula 5	-8.60 kcal/mol
3°	Catequina	Molécula 1	-8.20 kcal/mol
4°	Trealose	Molécula 2	-7.20 kcal/mol
5°	Indole-3-acetamide	Molécula 7	-6.50 kcal/mol
6°	Tirosina	Molécula 11	-5.90 kcal/mol
7°	Anidrido ftálico	Molécula 9	-5.90 kcal/mol
8°	Bis(2-ethylhexyl) phthalate	Molécula 12	-5.90 kcal/mol
9°	Dibutyl benzene-1,2-dicarboxylate	Molécula 13	-5.80 kcal/mol

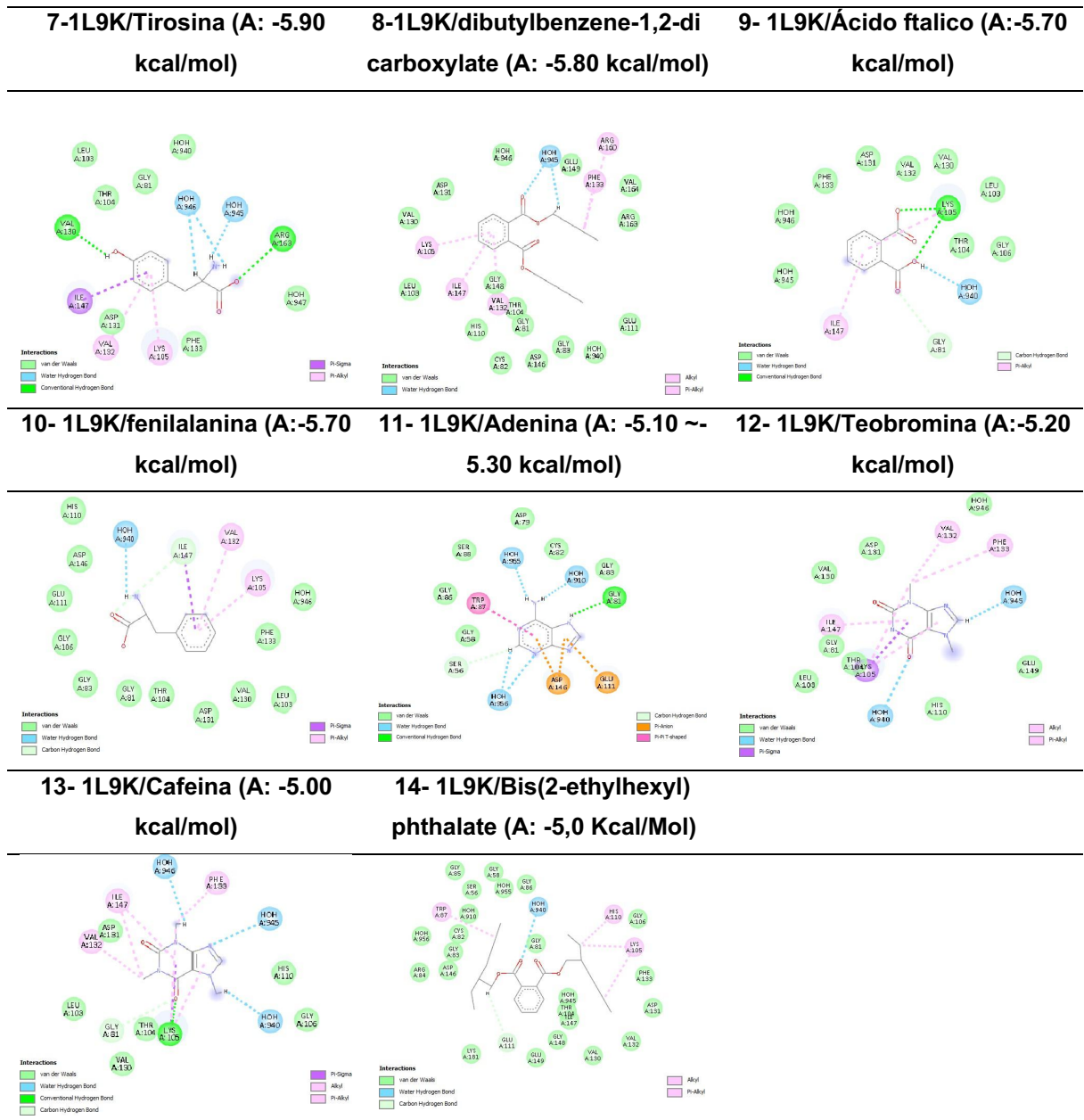
10°	Fenilalanina	Molécula 10	-5.70 kcal/mol
11°	Ácido ftálico	Molécula 8	-5.70 kcal/mol
12°	Adenina	Molécula 6	-5.30 kcal/mol
13°	Teobromina	Molécula 3	-5.20 kcal/mol
14°	Cafeína	Molécula 4	-5.00 kcal/mol

Fonte: elaborado pelo autor (2025)

A análise das energias de interação dos 13 ligantes revelou uma média de $-6,22$ kcal/mol. Dentre estes, 76,92% apresentaram valores superiores a $-7,00$ kcal/mol, sendo classificados como interações de intensidade moderada a fraca, conforme os critérios previamente estabelecidos. Todavia, visando garantir consistência e completude na apresentação dos resultados, a Tabela 4 compila todos os complexos analisados, incluindo suas respectivas estruturas moleculares e as ligações identificadas.

Tabela 4: Complexos moleculares resultados de docagem molecular: diagramas 2D das estruturas testadas e do ligante original





Fonte: Elaborado pelo autor com base em visualização no software BIOVIA Discovery Studio Visualizer (DASSAULT SYSTÈMES, 2023)

3.4 Análise Detalhada dos Complexos

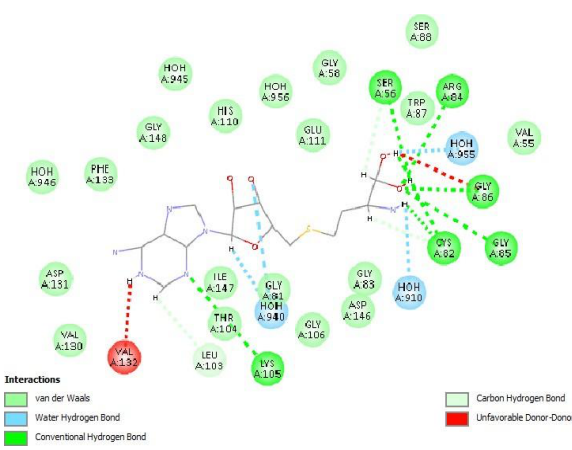
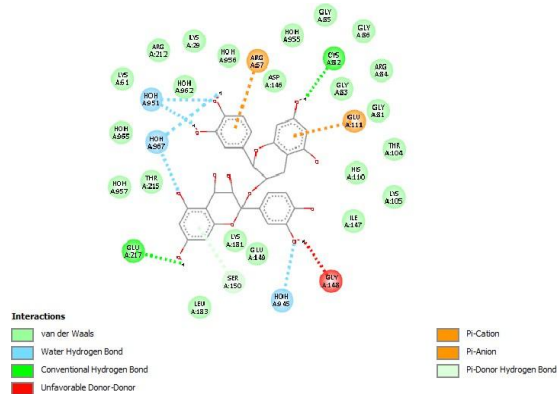
Com base nos resultados das simulações de docagem molecular, que permitiram a análise das estruturas dos ligantes e das interações com o receptor, foi possível identificar os complexos que apresentaram o melhor desempenho em termos de energia de ligação, estabilidade e diversidade de interações moleculares com a proteína-alvo.

Dentre os 13 complexos moleculares analisados, destacaram-se, principalmente, aqueles formados pelos ligantes procianidina (molécula 5), catequina

(molécula 1) e trealose (molécula 2). Cada um desses compostos apresentou desempenho superior em critérios específicos estabelecidos, contribuindo de forma distinta para a estabilidade do complexo receptor-ligante.

A seguir, apresenta-se a análise detalhada dos complexos formados pelo ligante principal e pelo ligante que obteve a maior pontuação de afinidade, acompanhada de uma tabela comparativa (Tabela 5), que identifica suas principais ligações e os resíduos que os compõem. O objetivo foi compreender os principais fatores estruturais e interacionais que influenciaram seus desempenhos na docagem molecular.

Tabela 5: Complexos moleculares do ligante original e do ligante com melhor afinidade: estruturas e interações

	1- Ligante Original (A: -8.70 kcal/mol)	2- 1L9K/Procianidina (A: 8,60kcal/mol)
		
Ligações Presentes		
Tipo	Ligante Original	1L9K/Procianidina
Van der Waals	ASP A:131, VAL A:130, THR A:104, ILE A:147, GLY A:81, GLY A:106, ASP A:146, GLY A:83, VAL A:55, TRP A:87, SER A:88, GLY A:58, GLU A:111, HOH A:956, HIS A:110, HOH A:945, GLY A:148, PHE A:133 e HOH A:946	LYS A:181, GLU A:149, LEU A:183, HOH A:965, HOH A:957, THR A:215, LYS A:61, ARG A:212, LYS A:29, HOH A:956, ASP A:146, HOH A:910, HOH A:955, GLY A:86, ARG A:84, GLY A:83, GLY A:85, GLY A:81, THR A:104, HOH A:940, HIS A:110, LYS A:105, HOH A:962 e ILE A:147
L.H de Água	HOH A:910, HOH A:940 e HOH A:955	HOH A:951, HOH A:967 e HOH A:945
L.H Convencional	CYS A:82, GLY A:85, GLY A:86, ARG A:84 e SER A:56	GLU A:217 e CYS A:82
L.Carbono Hidrogênio	LEU A:103, SER A:56 e CYS A:82	
Doador-Doador	VAL A:132 e GLY A:86	GLY A:148

Desfavorável:	
Pi-Cation	ARG A:57
Pi-Ânion	GLU A:111
L.Doadora Elétrons Pi	SER A:150

Fonte: Elaborado pelo autor com base na visualização no software BIOVIA Discovery Studio Visualizer (DASSAULT SYSTÈMES, 2023).

O ligante original apresenta afinidade de ligação elevada, estimada em $-8,70$ kcal/mol, valor considerado elevado no contexto de interações moleculares. Essa forte afinidade pode ser atribuída a diversos fatores estruturais do ligante, como a presença de uma cadeia alifática, uma estrutura linear composta por átomos de carbono e hidrogênio, que proporciona flexibilidade conformacional e facilita o ajuste ao sítio ativo da proteína. Além disso, a molécula contém um anel heterocíclico com nitrogênio, grupos hidroxila e uma unidade de tioureia, todos contribuindo para a formação de ligações de hidrogênio e de interações hidrofóbicas essenciais à estabilidade do complexo.

Essa diversidade estrutural sugere um sítio ativo complementar ao ligante, facilitando a estabilização do complexo por múltiplos pontos de contato, o que explica a alta afinidade observada. Adicionalmente, a presença de múltiplas glicinas, como GLY A:81, GLY A:83, GLY A:85, GLY A:86, GLY A:106 e GLY A:148, indica regiões flexíveis na proteína, permitindo ajustes conformacionais que favorecem o encaixe do ligante e otimizam as interações, especialmente em sítios que requerem adaptação estrutural.

Dentre as interações mais relevantes identificadas no complexo, destacam-se as ligações de hidrogênio convencionais, que correspondem a 15,63% das interações totais. Apesar de menos frequentes, essas interações exercem grande impacto na estabilidade do sistema, por envolverem contatos diretos entre doadores, como o grupo $-NH$ de ARG, e aceptores, como o grupo $-OH$ de SER, presentes tanto no ligante quanto na proteína, sendo reconhecidas como fatores críticos para a manutenção da estabilidade estrutural (Hung *et al.*, 2021). A presença de resíduos como ARG, de carga positiva, e SER, polar, indica interações fortes com grupos polares do ligante, o que contribui significativamente para a energia de ligação.


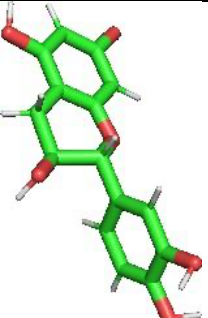
No entanto, a ausência de anéis aromáticos no ligante limita o estabelecimento de interações do tipo pi-pi ou pi-cátion com resíduos aromáticos (Meyer; Castellano;

Diederich, 2003), como TRP A:87 e PHE A:133, restringindo-se majoritariamente a interações de Van der Waals. Essas interações ocorreram em 14 ocasiões, o que corresponde a aproximadamente 59,38% das interações moleculares observadas. Embora individualmente fracas, as interações de Van der Waals têm efeito cumulativo significativo na estabilidade do complexo, pois ocorrem entre átomos próximos e eletricamente neutros, sem envolvimento de ligações covalentes (Wang; Hou; Heinz, 2021). Outra ligação presente e fraca no complexo é a Ligação de Carbono-Hidrogênio presentes em 3 ligações, cerca de 9,38% das ligações observadas no complexo. Essas interações ocorrem em sítios compactos, contribuindo marginalmente para a estabilidade. A presença de LEU (apolar) e SER (polar) indica que o ligante pode interagir com uma região mista do sítio ativo. A repetição de CYS A:82 (também em ligações de hidrogênio convencionais) sugere que esse resíduo desempenha um papel duplo, aumentando a ancoragem do ligante.

Por outro lado, foi identificada uma interação do tipo doador-doador desfavorável entre os resíduos VAL A:132 e GLY A:86 equivalente a 6,25% das interações presentes no complexo do ligante original, indicando repulsão eletrostática entre dois grupos doadores de hidrogênio. Esse fator pode prejudicar a afinidade local, reduzindo a energia livre do sistema.

A seguir, na Tabela 6, são apresentadas as estruturas tridimensionais dos complexos de maior desempenho na docagem molecular.

Tabela 6: Estruturas moleculares 3D dos dois complexos com maior desempenho na interação com a metiltransferase do vírus da dengue

1- 1L9K/Procianidina (A: 8,60kcal/mol)	2- 1L9K/Catequina (A: -8.20 kcal/mol)
	

Fonte: Elaborado pelo autor a partir de visualização no software PyMOL (Schrödinger, 2025).

A procianidina mostrou um alto nível de afinidade, com uma energia de ligação de cerca de $-8,60$ kcal/mol. Essa forte afinidade deve-se à sua estrutura química, que

apoia uma variedade de interações, incluindo ligações de hidrogênio, interações pi e forças de Van der Waals.

Essa diversidade de interações é facilitada pelos quatro anéis aromáticos e pelos grupos hidroxila presentes na molécula, que maximizam a energia de ligação, contribuindo para maior estabilidade do complexo molecular formado com o receptor (Pacheco-Palencia; Mertens-Talcott; Talcott, 2008).

Dentre todos os ligantes avaliados, a procianidina foi a que mais se destacou quanto ao número de resíduos envolvidos nas interações, totalizando 33 resíduos e 7 tipos de ligações. Destes, 24 resíduos interagem por meio de forças de Van der Waals, sendo esta a ligação mais predominante, correspondendo a 72,73% das interações observadas. Juntamente com o complexo formado com o ligante Bis(2-ethylhexyl) phthalate, apresenta o maior número de resíduos envolvidos nesse tipo de interação entre os 13 complexos moleculares analisados. No entanto, há uma diferença significativa entre seus graus de afinidade, o que pode ser justificado pela diferença nos resíduos envolvidos nas interações ou, ainda, pelas diferenças estruturais entre os ligantes, que podem influenciar diretamente o potencial de ancoragem e a estabilidade dos complexos formados (Desantis *et al.* 2022).

Outro ponto relevante é que o complexo molecular da procianidina apresenta quatro interações de hidrogênio mediadas por moléculas de água, característica que o diferencia dos demais complexos analisados. Essas interações representam aproximadamente 9,09% de todas as ligações presentes no complexo, sendo a segunda mais frequente, o que provavelmente contribui para sua estabilidade.

É importante ressaltar, contudo, a presença de uma ligação desfavorável no complexo, o que pode indicar repulsão entre os grupos doadores. Tal repulsão pode provocar uma desestabilização local, sendo, portanto, um aspecto relevante para futuros estudos visando à otimização da estrutura molecular, com o objetivo de elevar ainda mais o grau de afinidade.

Ao comparar os graus de afinidade dos complexos formados pelo ligante original e pela procianidina, observou-se uma diferença relativamente pequena. Apesar de apresentarem estruturas bastante distintas, ambos os ligantes mantêm níveis de afinidade semelhantes. Quanto aos resíduos presentes nos sítios ativos, ambos os complexos apresentam cerca de 50% de similaridade. No entanto, ao restringirmos a análise às semelhanças entre os resíduos e os tipos de ligações estabelecidas nos sítios ativos, a similaridade cai para aproximadamente 21,88%.

Doador-Doador Desfavorável	LYS A:105, GLU A:111
Pi-Sigma	LYS A:105
Alkyl	LYS A:105 e ILE A:147
Pi-Alkyl	ILE A:147 e VAL A:132

Fonte: Elaborado pelo autor com base em visualização no software BIOVIA Discovery Studio Visualizer (DASSAULT SYSTEMES, 2023)

O próximo complexo molecular analisado foi a catequina (molécula 1), segunda colocada em grau de afinidade entre todas as estruturas avaliadas na docagem molecular. Esta molécula é uma das duas unidades que compõem a procianidina, juntamente com a epicatequina (Porter; Hrstich; Chan, 1985). Assim como ocorre com a sua molécula “mãe”, a catequina apresentou um elevado valor de afinidade com o receptor, de -8,20 kcal/mol, resultado bastante próximo ao da procianidina (-8,60 kcal/mol). Essa proximidade nos valores pode ser explicada pelas semelhanças estruturais entre ambas; a procianidina possui, em sua estrutura mais complexa, o núcleo da catequina como elemento base, o que justifica a similaridade de desempenho.

Em relação ao perfil de interações, a catequina apresenta 23 ligações moleculares, sendo a quarta molécula com o maior número de interações entre todas as 13 analisadas, além do ligante original. Diferente do que se observou na procianidina e no ligante original, as ligações da catequina estão mais bem distribuídas entre diferentes tipos de interações: 56,52% correspondem a forças de Van der Waals, 17,39% a ligações de hidrogênio convencionais, além de interações hidrofóbicas e do tipo Pi. De acordo com Copeland (2016), a eficácia de um ligante não depende apenas da quantidade de resíduos em seu sítio ativo, mas também das interações formadas, sendo a especificidade e a estabilidade do complexo mais determinantes do que o número absoluto de ligações.

Um destaque importante é o papel da lisina (Lys A:105), que se mostrou um resíduo estratégico neste complexo. Ela participou de três tipos de interações distintas: Pi-Sigma, Alkyl e ligação de hidrogênio convencional. Vale notar que, em outros complexos estudados, a lisina apareceu em dois casos, mas foi favorável e ativa em 10, incluindo o presente. Essa versatilidade sugere que a Lys A:105 pode ser determinante para a estabilidade do sistema, especialmente quando participa de

múltiplos modos de ligação, como observado aqui.

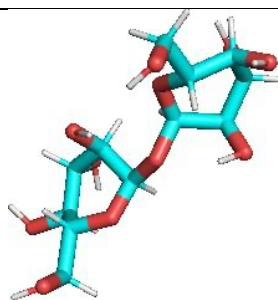
No aspecto estrutural, a catequina apresenta dois anéis aromáticos e grupos fenólicos, o que confere flexibilidade e potencial para múltiplas interações intermoleculares. Diferentemente da procianidina, não foram identificadas ligações desfavoráveis que pudessem comprometer a estabilidade do complexo, reforçando seu bom encaixe no sítio ativo.

Na análise comparativa entre os resíduos envolvidos, a catequina compartilhou 33,33% dos mesmos resíduos ligados à procianidina (1/3 das ligações) e 45,45% quando se considerou apenas a presença desses resíduos no sítio ativo, mesmo sem manter a mesma interação. Ao comparar com o ligante original, observou-se que a catequina apresentou 28,13% de resíduos idênticos no sítio ativo, com as mesmas ligações, e 43,75% quando se avaliou apenas a presença desses resíduos no núcleo ativo. Isso indicou que, embora a procianidina apresente maior coincidência na presença de resíduos, a catequina exibiu grau superior de similaridade nas interações moleculares com o ligante original.

Por fim, na análise tridimensional das estruturas que apresentaram afinidades intermediárias e atenderam aos critérios pré-estabelecidos, observou-se, como evidenciado nas imagens da Tabela 8, que a catequina manteve uma organização espacial mais simples e compacta em comparação à procianidina. Essa simplicidade estrutural pode estar diretamente ligada à sua boa adaptabilidade ao sítio ativo, favorecendo o encaixe preciso e a manutenção de interações estáveis. Além disso, essa configuração evitou conflitos estéricos com resíduos próximos e reduziu a probabilidade de ocorrência de ligações desfavoráveis, que poderiam comprometer a afinidade do complexo (Zhung *et al.*, 2024).

Tabela 8: Estrutura molecular 3D do complexo com afinidade intermediária na docagem molecular

3- 1L9K/Trealose (A: -7.20 kcal/mol)



Fonte: Elaborado pelo autor a partir de visualização no software PyMOL (Schrödinger, 2025).

Em relação à trealose, diferentemente dos outros dois complexos moleculares analisados após a docagem molecular, essa molécula não apresenta anéis aromáticos em sua estrutura e não pertence à família dos flavonoides. No entanto, esse dissacarídeo se distingue dos demais devido à presença de seis grupos hidroxila em sua composição. Esta característica torna a trealose um composto único em relação aos outros estudados, visto que os grupos hidroxila podem influenciar diretamente a conformação tridimensional da molécula, resultando em um aspecto de torção (French *et al.* 2002).

A energia de ligação da trealose com a molécula receptora foi calculada em -7,20 kcal/mol. Essa afinidade, embora considerável, reflete a interação da trealose com 20 resíduos no sítio ativo. Dentre essas interações, destacam-se as mais relevantes com os resíduos ASP A:146, que participam de duas ligações no complexo: uma ligação de hidrogênio convencional e outra de carbono-hidrogênio. Essas interações são consideradas essenciais para a preservação da integridade estrutural das biomoléculas, conforme apontado por Dasmahapatra *et al.* (2022). A interação com ASP A:146 é crucial, pois está associada a forças de interação de hidrogênio, o que contribui para a estabilidade do complexo.

A trealose também exibe uma interação dúbia com o resíduo GLU A:111, que forma uma ligação de hidrogênio convencional, mas também apresenta uma interação doador-doador desfavorável. Esse comportamento indica uma interação ambígua entre a trealose e o resíduo GLU A:111, o que pode reduzir a eficácia da interação, embora não comprometa substancialmente a estabilidade do complexo. Como resultado, cerca de 65% das ligações da trealose são do tipo Van der Waals, 15% são de carbono-hidrogênio e 10% envolvem ligações de hidrogênio com moléculas de água.

A interação com as moléculas de água é particularmente interessante. O resíduo HOH A:940, por exemplo, forma três ligações, sendo duas com grupos hidroxila da trealose e uma com o resíduo LYS A:105. Isso sugere que a presença de água no complexo pode atenuar os efeitos das interações desfavoráveis (como a interação doador-doador com GLU A:111), estabilizando o grupo hidroxila e, conseqüentemente, contribuindo para maior estabilidade do sítio ativo.

Outro ponto importante é que a trealose é uma molécula altamente polar, o que limita a formação de interações hidrofóbicas. Estudos indicam que, em misturas aquosas, as ligações de hidrogênio desempenham papel fundamental na estabilidade

e na funcionalidade dessas soluções (Olgenblum; Sapir; Harries, 2020). Isso, por sua vez, limita as interações que poderiam proporcionar uma afinidade ainda maior com a molécula receptora. Contudo, a diversidade de grupos hidroxila presentes na trealose oferece múltiplos pontos de ligação com os resíduos do sítio ativo, o que permite a formação de diversas interações favoráveis.

Ao realizar uma análise comparativa, a trealose se destacou em relação aos outros complexos estudados, principalmente pela ausência de anéis aromáticos e pela falta de interações claras com complexos que apresentam afinidade muito alta pelo receptor. Essa molécula, com poucos resíduos no sítio ativo, apresenta comportamento semelhante ao da catequina, outro composto analisado anteriormente. A presença de um número elevado de resíduos não implica, necessariamente, maior afinidade. Pelo contrário, como observado, interações altamente específicas e energeticamente favoráveis podem ser mais eficazes do que uma grande quantidade de ligações.

Embora a trealose apresente apenas 20 resíduos no sítio ativo, a qualidade de suas interações supera a quantidade. Mesmo com a presença de duas interações desfavoráveis (como no caso de GLU A:111), a afinidade com a molécula receptora permanece significativa, o que evidencia a importância da especificidade nas interações moleculares. Isso também reforça a ideia de que a estabilidade de um complexo molecular pode ser alcançada de diferentes formas, não se limitando a uma estrutura específica nem à presença de compostos com características comuns, como anéis aromáticos ou outras funcionalidades.

Em síntese, a trealose, em razão de sua estrutura singular e elevada polaridade, demonstrou capacidade de estabelecer boa afinidade molecular e estabilidade, mesmo sem apresentar características típicas de outros complexos, como os flavonoides. Apesar de suas interações com resíduos específicos serem mais restritas, a qualidade dessas interações, aliada à presença de grupos hidroxila, favoreceu a ligação eficaz da trealose ao receptor. A análise das interações e da afinidade energética sugeriu que a quantidade de resíduos presentes no sítio ativo é menos determinante do que a especificidade das interações moleculares, constituindo um aspecto relevante para futuras investigações sobre o comportamento de moléculas análogas em processos de docagem molecular.

Os resultados obtidos neste estudo com a procianidina, a trealose e a catequina encontram-se em consonância com trabalhos já publicados, que evidenciaram o

potencial dessas moléculas frente ao vírus da dengue. No caso da catequina, Yi *et al.* (2023) demonstraram atividade antiviral direta contra a infecção pelo DENV, reforçando sua relevância como candidata promissora. De modo semelhante, Huq *et al.* (2024) destacaram compostos fenólicos do cacau, incluindo catequinas e procianidinas, como potenciais inibidores da enzima RdRp, por meio de estudos de docagem molecular e de simulações dinâmicas. A procianidina, também foi investigada por Chen *et al.* (2023), que relataram inibição da replicação viral associada à modulação de vias de sinalização intracelular, como NF- κ B e MAPK, sugerindo ação antiviral em múltiplos alvos. A trealose, por sua vez, tem despertado interesse tanto em derivados, como o trealose-6-monolaurato, que apresentou atividade virucida *in vitro* contra o DENV (Lu *et al.*, 2023), quanto em estudos experimentais que demonstraram seu papel no suporte ao crescimento celular e na modulação da replicação viral em células de *Aedes aegypti* (Marten *et al.*, 2024). Dessa forma, os achados da docagem molecular apresentados neste trabalho podem ser complementados por trabalhos teóricos e experimentais, o que poderia reforçar a plausibilidade dos resultados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados mostraram três compostos extraídos de exsudatos da fermentação espontânea de sementes de cacau com afinidade significativa (≤ -7 kcal/mol) ao receptor da metiltransferase do vírus da dengue: catequina, procianidina (ambos flavonoides) e trealose (dissacarídeo).

A procianidina destacou-se como o ligante com maior afinidade ($-8,6$ kcal/mol), associada à diversidade de interações, ao número elevado de resíduos envolvidos e à estrutura que favorece a estabilidade do complexo, o que indica seu potencial terapêutico.

A catequina apresentou afinidade próxima ($-8,2$ kcal/mol), com perfil interativo diversificado, incluindo predominância de forças de Van der Waals e ligações de hidrogênio, e evidenciou o papel do resíduo lisina (Lys A:105) para a estabilidade do complexo. Sua simplicidade estrutural favoreceu o encaixe e evitou conflitos estéricos, reforçando sua relevância para estudos futuros.

Embora estruturalmente distinta, a trealose demonstrou afinidade relevante ($-7,2$ kcal/mol) por múltiplos grupos hidroxila, favorecendo interações específicas e estabilidade mediada pela presença de moléculas de água, indicando que a qualidade das interações superou a quantidade de resíduos envolvidos.

Esses resultados reforçaram a hipótese inicial de que compostos bioativos da fermentação do cacau apresentaram potencial para inibir a metiltransferase do vírus da dengue, o que justifica a realização de investigações complementares, tanto *in silico* quanto *in vitro*, visando à validação experimental e ao possível desenvolvimento de candidatos terapêuticos.

Partindo das contribuições da pesquisa, este estudo identificou compostos naturais com potencial para inibir a metiltransferase do vírus da dengue, enzima essencial à replicação do vírus. Ao destacar moléculas promissoras presentes na fermentação do cacau, um recurso tropical, abre-se caminho para o desenvolvimento de tratamentos mais seguros, acessíveis e alternativos. Dessa forma, poderá colaborar no combate a uma doença que afeta milhões, especialmente em regiões tropicais, promovendo saúde pública e bem-estar social de forma sustentável.

Contudo, o estudo apresenta limitações, pois a docagem molecular não considera a flexibilidade conformacional da proteína 1L9K, o que pode superestimar a afinidade de algumas moléculas e alterar seu grau real de interação, não garantindo

eficácia biológica concreta.

Para validar os resultados, recomenda-se a realização de estudos complementares, tanto *in vitro quanto in vivo*. A inclusão de dinâmicas moleculares também é sugerida para aprofundar a compreensão da estabilidade dos complexos em condições mais realistas.

Outro ponto importante é a ausência de análise da toxicidade e da biodisponibilidade dos compostos identificados, aspectos essenciais para o desenvolvimento de fármacos viáveis. Além disso, em estudos futuros, recomenda-se ampliar a variedade de compostos testados oriundos da fermentação do cacau e aplicar a análise a diferentes alvos virais, o que pode ampliar a abrangência do estudo e explorar melhor o potencial terapêutico desses compostos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARO, Rommie E. *et al.* Ensemble docking in drug discovery. **Biophysical Journal**, v. 114, n. 10, p. 2271-2278, 2018.

BHUTKAR, Mandar *et al.* Mechanistic insights into the inhibition of dengue virus NS5 methyltransferase by herbacetin. **Proteins**, Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/prot.70108>, 2025.

COPELAND, Robert A. The drug–target residence time model: a 10-year retrospective. **Nature Reviews Drug Discovery**, v.15, n.2, p.87-95, 2016.

CAMIRUAGA, Ander *et al.* Aggregation of nucleobases and metabolites: Adenine-theobromine trimers. **The Journal of Chemical Physics**, v.158, n.6, 2023.

CHEN, Wei-Chun *et al.* Grape seed proanthocyanidins inhibit replication of the dengue virus by targeting NF- κ B and MAPK-mediated cyclooxygenase-2 expression. **Viruses**, v.15, n.4, p.884, 2023.

CHOI, Jieun; LEE, Juyong. V-dock: fast generation of novel drug-like molecules using machine-learning-based docking score and molecular optimization. **International Journal of Molecular Sciences**, v.22, n.21, p.11635, 2021.

DASMAHAPATRA, Upala *et al.* In-silico molecular modelling, MM/GBSA binding free energy and molecular dynamics simulation study of novel pyrido fused imidazo [4, 5-c] quinolines as potential anti-tumor agents. **Frontiers in chemistry**, v. 10, p.991369, 2022.

DYNAMIC DOCK. Aplicativo. Disponível em: <https://dockingdynamic.netlify.app>. Acesso em: 10 jun. 2025.

DASSAULT SYSTÈMES. **BIOVIA Discovery Studio Visualizer**. Disponível em: <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>. Acesso em: 5 jul. 2023.

DESANTIS, Fausta *et al.* Investigating the side-chain structural organization behind the stability of protein folding and binding. **Scientific Reports**, v. 12, 12087, 2022.

EGLOFF, Marie-Pierre *et al.* An RNA cap (nucleoside-2'-O-)-methyltransferase in the flavivirus RNA polymerase NS5: crystal structure and functional characterization. **The EMBO Journal**, 2002.

FRENCH, Alfred D. *et al.* Quantum mechanics studies of the intrinsic conformation of trehalose. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 106, n. 19, p. 4988-4997, 2002.

HUQ, AKM Moyeenul *et al.* Phenolic compounds of *Theobroma cacao* L. show potential against dengue RdRp protease enzyme inhibition by In-silico docking, DFT study, MD simulation and MMGBSA calculation. **PlosOne**, v. 19, n. 3, p. e0299238,

2024.

HUNG, Chien-Lun *et al.* Protein stability depends critically on the surface hydrogen-bonding network: A case study of Bid protein. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 125, n. 30, p. 8373-8382, 2021.

JORGENSEN, William L. The many roles of computation in drug discovery. **Science**, v. 303, n. 5665, p. 1813-1818, 2004.

LIU, Y.; YANG, X.; GAN, J.; CHEN, S.; XIAO, Z.-X.; CAO, Y. CB-Dock2: improved protein–ligand blind docking by integrating cavity detection, docking and homologous template fitting. **Nucleic Acids Research**, v. 50, n. W1, p. W159–W164, 2022. Disponível em: <https://cadd.labshare.cn/cb-dock2/>. Acesso em: 4 jul. 2025.

LU, Jeng-Wei *et al.* Virucidal activity of trehalose 6-monolaurate against dengue virus in vitro. **Drug Development Research**, v. 84, n. 8, p. 1699-1708, 2023.

MARTEN, Andrew D. *et al.* Trehalose supports the growth of *Aedes aegypti* cells and modifies gene expression and dengue virus replication. **PLOS Pathogens**. v. 21, n. 10: e1013644. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1013644>.

MEYER, Emmanuel A.; CASTELLANO, Ronald K.; DIEDERICH, François. Interactions with aromatic rings in chemical and biological recognition. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 42, n. 11, p. 1210-1250, 2003.

NOBLE, Christian G. *et al.* Crystal structure of dengue virus methyltransferase without S-adenosyl-L-methionine. **Antiviral Research**, v. 111, p. 78-81, 2014.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **PubChem Compound Database**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

OLGENBLUM, Gil I.; SAPIR, Liel; HARRIES, Daniel. Properties of aqueous trehalose mixtures: glass transition and hydrogen bonding. **Journal of chemical theory and computation**, v. 16, n. 2, p. 1249-1262, 2020.

PORTER, Lawrence J.; HRSTICH, Liana N.; CHAN, Bock G. The conversion of procyanidins and prodelphinidins to cyanidin and delphinidin. **Phytochemistry**, v. 25, n. 1, p. 223-230, 1985.

PACHECO-PALENCIA, Lisbeth A.; MERTENS-TALCOTT, Susanne; TALCOTT, Stephen T. Chemical composition, antioxidant properties, and thermal stability of a phytochemical enriched oil from Acai (*Euterpe oleracea* Mart.). **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 56, n. 12, p. 4631-4636, 2008.

RUAN, ZX, HUANGFU, DS, Xu XJ, SUN PH, Chen WM. 3D-QSAR and molecular docking for the discovery of ketolide derivatives. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 8, n. 4, p. 427-444, 2013.

SCHRÖDINGER, LLC. **PyMOL: molecular graphics system**. Disponível em: <<https://www.pymol.org>>. Acesso em: 4 jul. 2025.

THE RCSB PROTEIN DATA BANK. **Estrutura da proteína 1L9K**. Disponível em: <https://www.rcsb.org/structure/1L9K>. Acesso em: 26 ago. 2025.

ULLAH, Asad *et al.* Important flavonoids and their role as a therapeutic agent. **Molecules**, v. 25, n. 22, p. 5243, 2020.

VIEIRA, Rafael; DE SOUSA, Kally Alves; CASTRO-GAMBOA, Ian. LUMIOS—Label using machine in organic samples—A software for dereplication, molecular docking, and combined machine and deep learning. **Expert Systems with Applications**, v. 248, p. 123447, 2024.

VIEIRA, Rafael. **Utilização de inteligência artificial e quimioinformática no desenvolvimento de ferramentas computacionais para o estudo da microdiversidade molecular em exsudatos da fermentação de cacau (*Theobroma cacao* L.)** [tese eletrônica]. Araraquara: Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS). **Neglected Tropical Diseases**. Geneva: **World Health Organization**, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/neglected-tropical-diseases>. Acesso em: out. 2025.

WANG, Yanjing *et al.* An integrated pan-cancer analysis and structure-based virtual screening of GPR15. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 24, p. 6226, 2019.

WANG, Shiyi; HOU, Kaiyi; HEINZ, Hendrik. Accurate and compatible force fields for molecular oxygen, nitrogen, and hydrogen to simulate gases, electrolytes, and heterogeneous interfaces. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 17, n. 8, p. 5198-5213, 2021.

WILDER-SMITH, Annelies *et al.* DengueTools: innovative tools and strategies for the surveillance and control of dengue. **Global Health Action**, v. 5, n. 1, p. 17273, 2012.

YI, Bowen *et al.* Antiviral activity of catechin against dengue virus infection. **Viruses**, v. 15, n. 6, p. 1377, 2023.

ZHUNG, Wonho; KIM, Hyeongwoo; KIM, Woo Youn. 3D molecular generative framework for interaction-guided drug design. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 2688, 2024.