

## ANÁLISE DO ANCORAMENTO MOLECULAR DO HERBICIDA GLIFOSATO A PROTEÍNA GLUTATIONA S-TRANSFERASE DA CLASSE PHI 3 EM *Oryza sativa* L. (ARROZ)

### **Vinícius Costa Amador**

Pós-graduando em Agronomia- Melhoramento Genético de Plantas. Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE, PPGAMGP, Recife, Pernambuco, Brasil.

### **Ravenna Lins Rodrigues**

Discentes do curso de Engenharia de Biotecnologia e Bioprocessos, Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido, UFCG, Sumé, Sumé, Paraíba, Brasil.

### **Luana Camilla Cordeiro Braz**

Pós-graduanda em Ciências Agrárias, Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, PPGCA, Campina Grande, Paraíba, Brasil.

### **Felipe França de Oliveira**

Discentes do curso de Engenharia de Biotecnologia e Bioprocessos, Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido, UFCG, Sumé, Sumé, Paraíba, Brasil.

### **Rafael Trindade Maia**

Professor Doutor. Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido, Universidade Federal de Campina Grande, Sumé, Paraíba, Brasil.

**RESUMO:** O arroz é uma planta herbácea da família das gramíneas, gênero *Oryza*, que alimenta mais da metade da população, com relevância mundial. O principal fator limitante no cultivo do arroz são as plantas invasoras, que competem com a cultura por recursos. O controle químico ainda é a principal forma

de manejo de plantas invasoras, na qual em muitos casos a cultura sofre perda de produção, provocada pelo contato com o herbicida. Sabe-se que a superfamília de enzimas glutathione S-transferases (GSTs) confere em arroz (*Oryza sativa*) proteção a estresse biótico e abiótico, por meio do papel na biotransformação de proteção contra estresse oxidativo, e excreção de xenobióticos incluindo desintoxicação de herbicidas. Faz-se necessário explorar o mecanismo de interação dessas proteínas com herbicidas em questão. A técnica de docking/ ancoragem molecular tem como objetivo sugerir e explorar as possíveis melhores conformações de interação molecular, para identificar e avaliar ligantes ou inibidores. Essa técnica apresenta amplo espectro, alta celeridade de processamento e custos reduzidos. Este trabalho tem como objetivo elucidar a interação de uma proteína de arroz da família das GST e o herbicida glifosato, demonstrando sua importância biotecnológica e as vantagens voltadas para a agroindústria e indústria de defensivos agrícolas e para o melhoramento genético vegetal, apontando proteínas relacionadas a tolerância a herbicidas.

**PALAVRAS CHAVE:** Bioinformática, Herbicida, *Oryza sativa*, Glutathione

## MOLECULAR DOCKING SIMULATION OF THE HERBICIDE GLYPHOSATE AND GLUTATIONA S-TRANSFERASE PROTEIN CLASS PHI 3 IN *Oryza sativa L.* (RICE).

**ABSTRACT:** Rice is an herbaceous plant in the grass family, from the genus *Oryza*, which feeds more than half the human population and therefore has great global importance. In spite of such importance, there are just a few studies to minimize the problems intrinsic to the cultivation of these cereals. One of the main limiting factor in the cultivation are rice weeds, due to competitor resources, inherent in a healthy development, the chemical control is still the most important form of weeds management, where in many cases the cultivar suffers productive losses, by contact with the herbicide. It is known that the superfamily of glutathione s-transferase (GSTs) enzymes confer on rice (*Oryza sativa*), a biotic and abiotic aesthetic, acts on biotransformation to protect against oxidative stress and excretion of xenobiotics, including herbicide detoxification. It is necessary to explore the mechanism of interaction, as well as the proteins with herbicides in question. Bioinformatics arises with the molecular anchoring technique, which aims to suggest and explore possible better conditions of molecular interaction, to study and differentiate between a family of ligands or inhibitors. Molecular docking is a broad-spectrum technique with high processing speed and low cost. This work aims to elucidate an interaction of a GST family rice protein and glyphosate herbicide, demonstrating its biotechnological importance and as advantages for agroindustry and agrochemicals industry and for plant genetic improvement, pointing to proteins related to tolerance to herbicides.

**KEYWORDS:** Bioinformatic, Herbicide, *Oryza sativa*, Gluthatione.

## 1 | INTRODUÇÃO

### 1.1 Da importância do Arroz

O arroz (*Oryza sativa L.*), é um dos cereais mais produzidos e consumidos do mundo, tornando o principal alimento dos países desenvolvidos sendo ultrapassado apenas pelo trigo (COSTA, et al. 2014). Segundo a CONAB (2019) a produção mundial de arroz, a safra do período de 2028/19 terá superioridade de aproximadamente 6,2 milhões de toneladas em relação ao período de 2017/18, totalizando 501,57 milhões de toneladas. Pelo excelente valor nutritivo, é o principal alimento de países asiáticos, tornou-se também parte da culinária brasileira fornecendo valor energético e proteico para os consumidores (CORDEIRO, et al. 2017). Cerca de 60% dos custos na produção do arroz vem principalmente da utilização de fertilizantes, agrotóxicos, utilização de maquinários e sementes (CONAB, 2017). Não obstante sua notável importância, verifica-se certa escassez de estudos para desenvolver técnicas com potencial de minimizar problemas intrínsecos ao cultivo desta cerealífera, como a competição com plantas invasoras, por exemplo (SILVA; DURIGAN, 2006). Devido o decréscimo produtivo e de qualidade causado e a dificuldade na realização da colheita da cultura

(CARDOSO, 2010; FREITAS, 2002) faz-se necessário portanto o uso de herbicidas.

## 1.2 O Glifosato

Herbicidas são seletores químicos capazes de diferenciar as plantas invasoras das plantas produtivas, provocando a morte das invasoras. Os herbicidas são classificados se de acordo com seu mecanismo de ação nas plantas e sua estrutura química básica. Geralmente herbicidas que fazem parte do mesmo grupo químico exibem efeitos similares nas plantas susceptíveis, apesar da existência de exceções (OLIVEIRA; CONSTANTIN; INOUE, 2011).

O glifosato “N-(fosfonometil)glicina” é um herbicida não seletivo de amplo espectro indicado no controle de plantas invasoras (anuais e perenes), mono/dicotiledôneas, em culturas de: arroz irrigado (antes da semeadura da cultura), cana-de-açúcar, café, citros, maçã, milho, pastagens, soja (plantio direto ou indireto), fumo, uva, soqueira em cana-de-açúcar, ameixa, banana, cacau, nectarina, pêra, pêssego, seringueira e plantio direto do algodão (de Amarante Junior, et al., 2002).

Esse herbicida pertence ao grupo dos aminoácidos fosfonados tendo como seu precursor, a glicina que atua em todo o organismo. Possui dois outros grupos funcionais além do fosfonato, amino e carboxilato, que podem se conjugar fortemente na interação entre íons metálicos, principalmente entre os de transições em pH aproximadamente neutro em que os grupos carbóxilato e fosfonato se encontram em estado de desprotonação. A habilidade de conjugação com um ligante tridentado faz com que o glifosato seja privilegiado entre os demais herbicidas (COUTINHO; MAZO, 2005).

O glifosato é translocado simplasticamente para o meristema de plantas em desenvolvimento. Causa acúmulo de chiquimato, pela inibição de EPSP sintase (5-enolpiruvilshikimate-3-phosphate synthase; EPSPs) [EC 2.5.1.19] (Klee et al, 1987; Stalker et al, 1985) como pode ser visto na Figura 1.

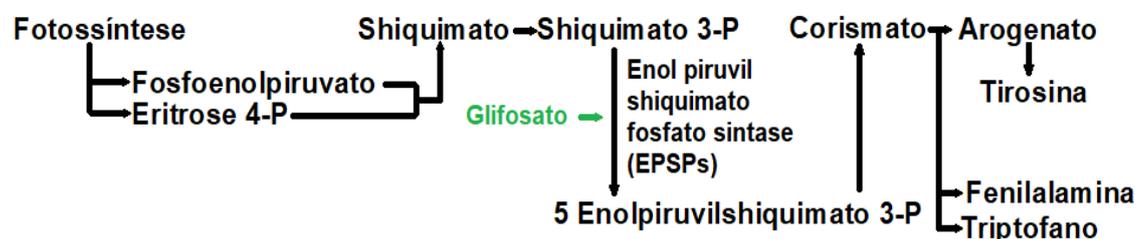


Figura 1. Esquematização do mecanismo de ação do herbicida glifosato (em verde)

Devido a interação com plantas invasoras, o glifosato passa a ser rapidamente absorvido pelas folhas, agindo assim no processo de interrupção da biossíntese de ácidos aminoaromáticos essenciais, comprometendo assim a produção de clorofila e carotenoides, ocasionando danos celulares irreversíveis. Os principais danos ocorridos devido a absorção do glifosato é a ruptura parcial do cloroplasto e a ocorrência da

perda líquida do retículo endoplasmático rugoso caracterizando-se como danos mais severos. A aplicação do glifosato se dá nas dessecações de coberturas vegetais e no controle de plantas invasoras, esse processo ocorre em plantio direto onde o solo não sofre movimentações (DA SILVA; PERALBA; MATTOS, 2003).

### 1.3 Enzimas de proteção: Glutathione S-Transferase,

As Glutathione S-Transferase (GSTs) são enzimas homo/heterodiméricas que tem como principal função processar um ataque nucleofílico da sua forma reduzida em compostos orgânicos que possuem em suas estruturas químicas um átomo de carbono, nitrogênio ou enxofre eletrofílico, onde exercem o papel de biotransformação e excreção de xenobióticos além de proteção contra estresse oxidativo (HUBER; ALMEIDA, 2008). Sendo enzimas sintetizadoras que podem adicionar ou substituir tripeptídeos Glutathione (GSH;  $\gamma$ -Glu-Cys-Gly) (DIXON; EDWARDS, 2010). Este tripeptídeo é sintetizado à partir da ligação peptídica dos aminoácidos ácido glutâmico e cisteína, produzida através da enzima  $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase; conseqüentemente, este dipeptídeo, une-se a glicina pela reação da enzima glutathione synthetase e é responsável por aumentar a solubilidade dos xenobióticos alvo (AMADOR; MAIA; DE SOUSA, 2017). Por constituírem uma super família de proteínas, as GSTs são encontradas intracelularmente em altas concentrações, em todos os organismos aeróbicos. Devido seu potencial inibitório essas proteínas se apresentam como alvos de estudos substâncias que apresentam características farmacológicas (HUBER; ALMEIDA, 2008).

### 1.4 A bioinformática e suas ferramentas

O processo computacional utilizado para previsão de estruturas intermoleculares a partir da interação de duas ou mais moléculas constituintes é conhecido como *docking* molecular. Esse processo se dá pela interação entre duas substâncias sendo elas: Proteínas e proteína, ligante e proteína ou a interação entre ácido nucleico (DNA ou RNA) e uma molécula pequena (inibidor, substrato, medicamento, etc). A ancoragem molecular (*docking*) tem como objetivo, resolver problemas que são definidos como coordenadas atômicas de duas moléculas, prevendo assim a sua associação (MIHASAN, 2012). Os processos de *docking* fornecem avaliação da energia na ligação entre a proteína e o ligante, antes do processo de sintetização, facilitando assim o corte de custos ocorridos na etapa de síntese e de testes farmacológicos na utilização de várias substâncias na parte laboratorial. Tornando-se, dessa forma, uma ferramenta importante para a exclusão de compostos que não tem compatibilidade com o alvo e a identificação de substâncias que possivelmente apresentam uma boa interação com o sítio ativo do alvo (SOUZA, 2015).

## 2 | METODOLOGIA

**Data mining:** O modelo utilizado foi obtido por modelagem molecular por homologia, feito com o servidor SWISSMODEL, do PMDB- *Protein Model DataBase* (<https://bioinformatics.cineca.it/PMDB/>) e encontra-se disponível para acesso público através do código. A estrutura do ligante herbicida glifosato foi obtida na base de dados de pequenas moléculas ZINC *database* (DASTMALSH; HAMZEH; SOKOUT, 2016) em arquivos .mol2.

**Preparação das moléculas:** Os arquivos.mol2 foi convertido para .pdbqt no Autodock 1.5.6 (<https://www.chpc.utah.edu/documentation/software/autodock.php>), teve os hidrogênios polares removidos e suas moléculas foram assinaladas com os parâmetros de carga Gasteiger (GASTEIGER, 1980). A estrutura da OsGSTU4 foi obtida a partir do arquivo .pdb do modelo teórico, o qual foi convertido para arquivo .pdbqt no Autodock e foram adicionado hidrogênios e parâmetros de carga Kollman (WINER et al, 1984). A glutationa foi tratada como co-fator.

**Docking:** Os cálculos de *docking* rodaram no programa Autodock 1.5.6 (<https://www.chpc.utah.edu/documentation/software/autodock.php>) e as simulações foram realizadas parâmetro de cargas atômicas AD4 e com o ligante flexível e a proteína rígida (GOMES, et al, 2007) através do algoritmo genético lamarckiano (LGA).

O Algoritmo Genético Lamarckiano (LGA) é uma ferramenta computacional que busca sob de uma vasta variedade de parâmetros, ou seja, o algoritmo faz uma varredura de possíveis combinações/soluções representativas para um problema pré-determinado, baseadas em princípios de genética, seleção natural e evolução proposto primariamente por Darwin (MORRIS, 1998; PEDRO, 2008).

A presente metodologia fez uso do LGA em conjunto com o método de Goodford, permitindo, ao mesmo tempo, a amostragem do espaço configuracional do ligante conjuntamente ao cálculo da energia de interação atômica do receptor e do ligante (GOODDORD, 1985; MORRIS, 1998).

Os parâmetros de *grid*, calcularam mapas de afinidade previamente para cada átomo do ligante que interage com o receptor, imersos em uma caixa de pontos reticulados (uma grade de energia). O uso de *grids* neste trabalho teve a finalidade de construir uma caixa de pontos reticulados regularmente espaçados, sendo centrado na região de interesse do receptor, desta forma os *grids* estabelecido foram de 126 x 126 x 126 angstroms pelo programa Autogrid (<http://autodock.scripps.edu/wiki/AutoGrid>) e centrado no receptor (GST) (GASTEIGER, 1980; HUEY, 2007).

Os parâmetros usados para simulações foram os seguintes: 10.000 réplicas, análises de energia a cada 1.500.000 e 27.000 gerações, tamanho populacional de 150 e taxas de mutação e crossing-over de 0,02 e 0,08 respectivamente. Os programas rodados subsequentemente foram o Autogrid gerando os mapas de interação e o Autodock gerando as conformações de ancoramento molecular. Foram geradas 10 conformações que foram ranqueadas com base na menor energia e analisadas

no programa Visual Molecular Dynamics 1.9.6 (HUMPHREY, 1996), pelo programa preditor de sítios catalíticos, GHECOM e pelo programa de visualização estrutural Discovery Studio Visualizer.

### 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

O modelo estrutural da molécula do glifosato foi obtido à partir da plataforma Zinc database (DASTMALSH; HAMZEH; SOKOUT, 2016) na extensão mol2 (ID.: ZINC03872713). A representações da estruturas podem ser vistos na esquematização da Figura 2.

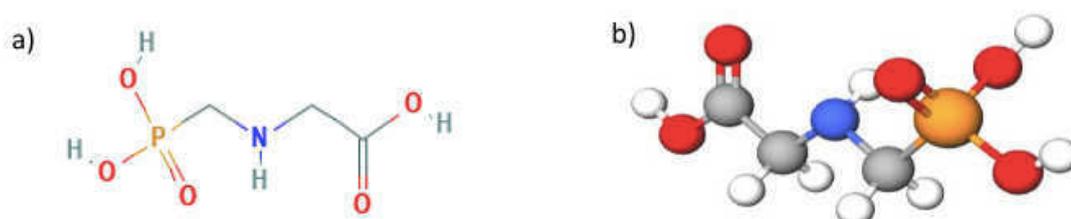


Figura 2. a) Representação 2D da estrutura química do glifosato b) Representação 3D da estrutura química do glifosato. Imagens feitas pelo autor da pesquisa com uso do servidor MolView [molview.org] (BERGWERF, 2015).

O resultado do *docking* realizado para o herbicida glifosato, executado no programa autodock, foi o ranqueamento de dez possíveis complexos, a Tabela 1 lista as energias de livres de ligação e energias intermoleculares finais, que ranqueiam as dez melhores conformações possíveis que descrevem a interação das moléculas. As energias livres de ligação e intermolecular pouco diferiram, sugerindo estabilidade no processo de simulação. Este procedimento tem como base os *scores* de energias intermoleculares, energia de ligação e ligações de hidrogênio, evidenciando os átomos (e resíduos) da proteína e do ligante que apresentam interações favoráveis para o modelo, conforme descrevem (MORRIS, 1998), sendo portanto apropriado para predição de complexos moleculares, simulação computacional de associações moleculares entre substrato e enzima, (TROSSET, SCHERAGA, PRODOCK, 1999; BROOJIMANS, KUNTZ, 2003) como o presente trabalho.

Complexo	Energia livre de ligação Kcal/mol	Energia intermolecular final Kcal/mol	Complexo	Energia livre de ligação Kcal/mol	Energia intermolecular final Kcal/mol
1	-1.72	-2.91	6	-2.22	-3.42
2	-2.14	-3.34	7	-2.22	-3.47
3	-1.65	-2.85	8	-2.08	-3.27
4	-2.20	-3.40	9	-1.79	-2.98
5	-2.39	-3.21	10	-2.21	-3.40

Tabela 1. Resultados dos três melhores complexos ranqueados pelo autodock no *docking* do

Fonte: Tabela produzida pelo desenvolvedor da pesquisa.

Os resultados revelados pelo *docking* do glifosato mostram repetições dos resíduos Lisina 148, e Lisina 43 entre os resíduos ranqueados pelo processamento do *docking*, sendo estas, possivelmente Lisinas que atuam como resíduos âncora para a ligação com xenobióticos, combinando com os resultados evidenciado (AMADOR; MAIA; DE SOUSA, 2017; AMADOR, et. al 2019) com outros herbicidas.

De maneira geral, na Figura 3A pode ser observada a seguinte sequência: em cinza, sob representação gráfica de bastões, a estrutura da glutathione S-transferase; em verde, sob representação gráfica VDW (Van Der Waals), está a molécula de glifosato, alocada em uma região que pode ser identificada como um sítio catalítico, como pode ser visto na Figura 3B. Poder ser visualizado em vermelho na Figura 3B a região que apresentou os maiores desvios de hidrofobicidade da proteína, visto também no gráfico da Figura 3C que mostra a distribuição de resíduos ao decorrer da sequência primária da OsGSTF3, em função das zonas hidrofóbicas, sendo os representados em: vermelho, azul escuro, verde, amarelo e azul claro, numa sequência decrescente de hidrofobicidade.

De acordo com Gomes et al.(2007), as regiões mais hidrofóbicas tendem a se localizar no interior da proteína, enquanto que as hidrofílicas se localizam na superfície. Observa-se também que há uma tendência natural dos sítios ativos se situarem mais em regiões de alta hidrofobicidade, no interior da proteína onde há menos exposição a interferências como do solvente.

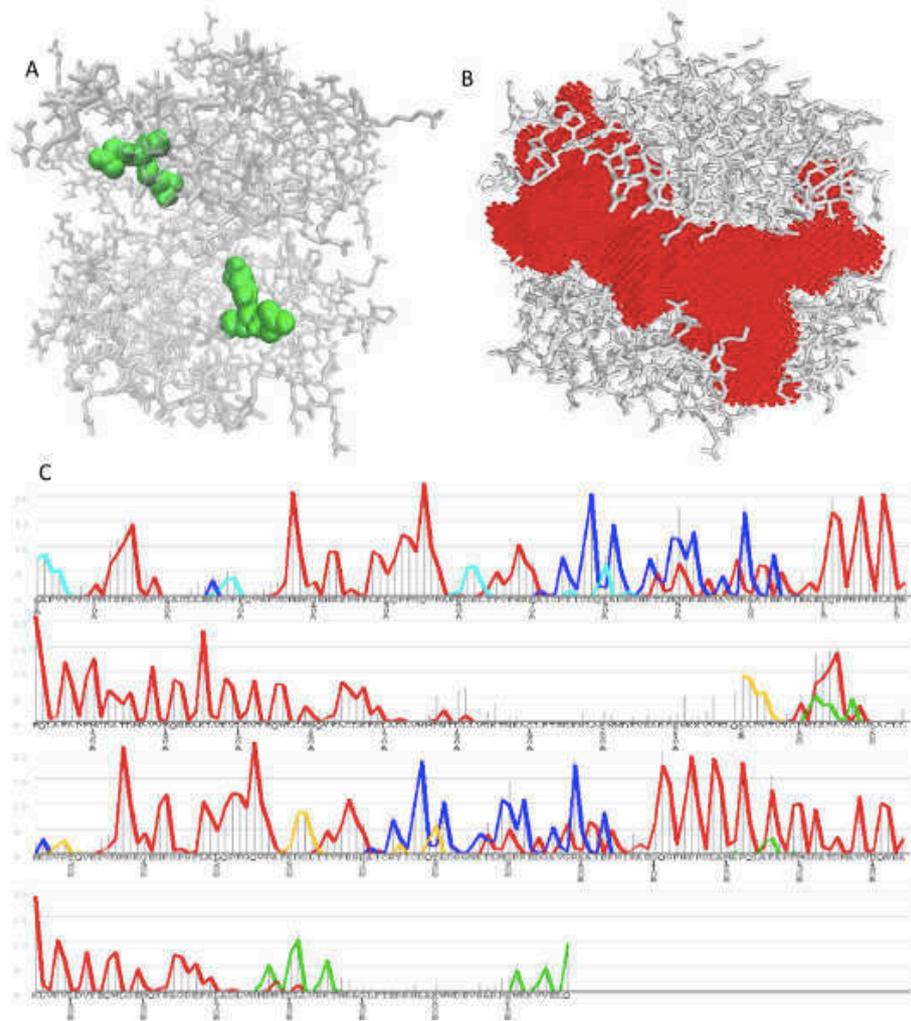


Figura 3. Imagem do primeiro complexo OsJGSTF3-glifosato obtido por meio do programa autodock (A), produzida no programa *Visual Molecular Dynamics*, e ao lado representação do melhor resultado de representação do sítio catalítico (em vermelho) da proteína OsJGSTF3 (B), pelo servidor GHECOM.

A simulação realizada nesse estudo permitiu inferir que o herbicida se apresentou distante das subunidades GSH ancorado na fenda catalítica da enzima (Figura 4A). Nas Figuras 4b e 4c estão representados, em um *cutoff* de 4 Å de distância, os átomos de hidrogênio (HZ3) da Lisina 43 (LYS 43) localizados à 1,94 Å de um oxigênio (O2) da estrutura do ligante (Glifosato), formando uma ponte de hidrogênio. Também foi predita a formação de ponte de hidrogênio entre o hidrogênio 3 (HZ3) da Lisina 148 (LYS 148) com o oxigênio O3 do ligante com distância de 1.80 Å. O átomo de oxigênio (O) da fenilalanina 53 (PHE 53) apresentou-se à uma distância de 1,68 Å do oxigênio (O2) da estrutura do glifosato, apesar de não ter sido identificada interação direta pelo programa Discovery Studio Visualizer. Esses resultados sugerem que as lisinas 48 e 43 são resíduos âncora para a interação com o glifosato (OLIVEIRA, 2011).

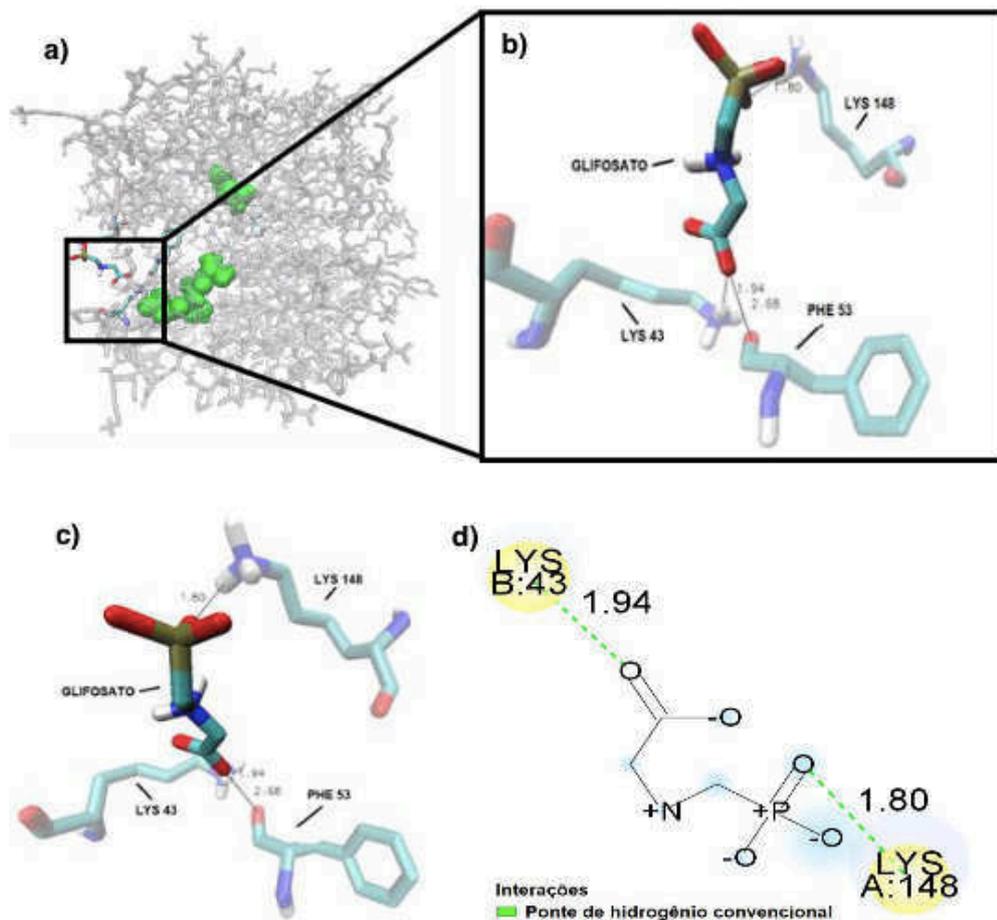


Figura 4. Representação do melhor complexo entre o glifosato e a GST. **a)** Perspectiva geral 3D da melhor representação ranqueada pelo Autodock 1.5.6. Imagem produzida com auxílio do programa Visual Molecular Dynamics 1.9.6 **b)** Perspectiva 3D em zoom da estrutura resíduo a uma distância máxima de 4 Å da estrutura do herbicida glifosato. Imagem produzida com auxílio do programa Visual Molecular Dynamics 1.9.6 **c)** Perspectiva 3D em zoom da estrutura resíduo a uma distância máxima de 4 Å da estrutura do herbicida glifosato. Imagem produzida com auxílio do programa Visual Molecular Dynamics 1.9.6 **d)** Diagrama 2D das pontes de hidrogênio geradas pela interação. Imagem gerada com auxílio do programa Discovery Studio Visualizer

Apesar de se ligar ao sítio ativo da OsGSTF3, o glifosato não apresentou ligação com a glutationa, representada em verde na Figura 4a. Isso pode revelar uma incapacidade da proteína OsGSTF3 inativar o herbicida. Os resultados obtidos neste trabalho condizem com os resultados experimentais do trabalho realizado por Silva e colaboradores (2009). Os autores avaliaram o efeito da aplicação do glifosato em arroz e observaram diversos efeitos deletérios do herbicida, como diminuição da altura, aumento de número de filhos aférteis e perdas de grãos de até 63%.

#### 4 | CONCLUSÃO

Os resultados deste experimento mostram que apesar das GST's serem proteínas promíscuas, sendo capazes de metabolização de um amplo espectro de xenobióticos, possivelmente a OsGSTF3 não é capaz de solubilizar o glifosato, a partir da conjugação com a subunidade GSH.

O *docking* molecular é uma excelente ferramenta para descrição e previsão de interações moleculares e os resultados obtidos neste trabalho, podem auxiliar no desenvolvimento de defensivos com maior precisão para a cultura do arroz, para a qual ainda há escassez de tecnologias voltadas para o seu cultivo e manutenção.

## 5 | AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## REFERÊNCIAS

Amador VC, Maia RT, de Sousa AA. *Bioinformática na Resistência de Plantas a Herbicidas*. 1st ed. Novas Edições Acadêmicas; 2017.

AMADOR, V.C; MAIA, R.T. IN-SILICO DETOXIFICATION EVIDENCE OF THE HERBICIDE BISPYRIBAC SODIUM BY A THEORETICAL MODEL OF GLUTATHIONE S-TRANSFERASE TAU 5 FROM *Oryza sativa* L. In: \_\_\_\_\_. **Introduction in Bioinformatics**. 1 ed: Ponta Grossa: Atena Editora, 2019. cap. 7, p. 63-72.

AMRHEIN, Nikolaus et al. The site of the inhibition of the shikimate pathway by glyphosate: II. Interference of glyphosate with chorismate formation in vivo and in vitro. **Plant physiology**, v. 66, n. 5, p. 830-834, 1980.

BERGWERF, Herman. MolView Disponível em: <<http://molview.org/>> Acesso em: 05/04/2019.

BROOIJMANS, Natasja; KUNTZ, Irwin D. Molecular recognition and docking algorithms. **Annual review of biophysics and biomolecular structure**, v. 32, n. 1, p. 335-373, 2003.

CARDOSO, Gleibson Dionízio et al. Períodos de interferência das plantas daninhas em algodoeiro de fibra colorida 'BRS Safira'. **Revista Ciência Agronômica**, v. 41, n. 3, p. 456-462, 2010.

CENTENO CORDEIRO, Antonio Carlos et al. Sistemas de cultivo e manejo de água na produção de diferentes genótipos de arroz em várzea, no estado de Roraima. **Pesquisa Agropecuária Tropical**, v. 40, n. 3, 2010.

CONAB. 2019 Disponível em: <<https://www.conab.gov.br/info-agro/analises-do-mercado-agropecuário-e-extrativista/analises-do-mercado/historico-mensal-de-arroz>> Acesso em.: 04/04/2019

COSTA JUNIOR, Joaquim A; SILVA, Marciana C; OLIVEIRA, Itamar P; COSTA FR; LIMA JUNIOR, Atonio F. Respostas de Aplicações de Diferentes Doses de Zinco na Cultura do Arroz em Solos do Cerrado. **Revista Faculdade Montes Belos (FMB)**, v. 8, n. 5, p. 59 – 139, 2014.

COUTINHO, Cláudia FB; MAZO, Luiz Henrique. Complexos metálicos com o herbicida glifosato: revisão. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p. 1038, 2005.

DA SILVA, Marcelo D; PERALBA, Maria CR; MATTOS Maria, LT. Determinação de glifosato e ácido aminometilfosfônico em águas superficiais do arroio passo do pilão. **Pesticidas: R. Ecotoxicol. e Meio Ambiente**, v.13, p. 19, 28, 2003.

DASTMALCHI, Siavoush (Ed.). **Methods and Algorithms for Molecular Docking-based Drug Design and Discovery**. IGI Global, 2016.

DE AMARANTE JUNIOR, Ozelito Possidônio et al. Glifosato: propriedades, toxicidade, usos e legislação. **Química nova**, p. 589-593, 2002.

DE OLIVEIRA JR, Rubem Silvério; CONSTANTIN, Jamil; INOUE, Miriam Hiroko. Biologia e manejo de plantas daninhas. **Curitiba, Brasil: Omnipax**, 2011.

DE OLIVEIRA JR, Rubem Silvério; CONSTANTIN, Jamil; INOUE, Miriam Hiroko. Biologia e manejo de plantas daninhas. **Curitiba, Brasil: Omnipax**, 2011.

DIXON, David P.; EDWARDS, Robert. Glutathione transferases. **The Arabidopsis Book/American Society of Plant Biologists**, v. 8, 2010.

FREITAS, R. S. et al. Interferência de plantas daninhas na cultura de algodão em sistema de plantio direto Weed interference in cotton crop under no-tillage system. **Planta daninha**, v. 20, n. 2, p. 197-205, 2002.

GASTEIGER, Johann; MARSILI, Mario. Iterative partial equalization of orbital electronegativity—a rapid access to atomic charges. **Tetrahedron**, v. 36, n. 22, p. 3219-3228, 1980.

GOMES, Eleni et al. Enzimas termoestáveis: fontes, produção e aplicação industrial. **Química nova**, p. 136-145, 2007.

GOODFORD, Peter J. A computational procedure for determining energetically favorable binding sites on biologically important macromolecules. **Journal of medicinal chemistry**, v. 28, n. 7, p. 849-857, 1985.

HOLLÄNDER, Heike; AMRHEIN, Nikolaus. The site of the inhibition of the shikimate pathway by glyphosate: I. inhibition by glyphosate of phenylpropanoid synthesis in buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench). **Plant Physiology**, v. 66, n. 5, p. 823-829, 1980.

HUBER, Paula C; Almeida, WP; Fátima ÂD. Glutathione e enzimas relacionadas: papel biológico e importância em processos patológicos. **Química Nova**, 2008.

Huey R, Morris GM, Olson AJ, Goodsell DS. A Semiempirical Free Energy force field With Charge-BASED Desolvation. *J.Comput. Chem.* 2007; 28: 1145-1652.

HUMPHREY, William; DALKE, Andrew; SCHULTEN, Klaus. VMD: visual molecular dynamics. **Journal of molecular graphics**, v. 14, n. 1, p. 33-38, 1996.

JAWORSKI, Ernest G. Mode of action of N-phosphonomethylglycine. Inhibition of aromatic amino acid biosynthesis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 20, n. 6, p. 1195-1198, 1972.

KLEE, Harry J.; MUSKOPF, Yvonne M.; GASSER, Charles S. Cloning of an Arabidopsis thaliana gene encoding 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase: sequence analysis and manipulation to obtain glyphosate-tolerant plants. **Molecular and General Genetics MGG**, v. 210, n. 3, p. 437-442, 1987.

MIHĂȘAN, Marius. What in silico molecular docking can do for the 'bench-working biologists'. **Journal of biosciences**, v. 37, n. 1, p. 1089-1095, 2012.

MORRIS, Garret M; GOODSSELL, DS; HALLIDAY, RS; HUEY, R; HART, WE; BELEW, RRR; OLSON, AJ. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. **Journal of computational chemistry**, v. 19, n. 14, p. 1639-1662, 1998.

Pedro, Rocha L. Uma Nova Representação para o Problema de Predição da Estrutura de Proteínas em Grade. Dissertação [Mestrando em Ciência em Modelagem Computacional]. Rio de Janeiro: Laboratório Nacional de Computação Científica; 2008.

RUBIN, Judith L.; GAINES, Charles G.; JENSEN, Roy A. Enzymological basis for herbicidal action of glyphosate. **Plant physiology**, v. 70, n. 3, p. 833-839, 1982.

Silva BV, Horta BAC, Alencastro RB, Pinto AC. Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. **Quim. Nova**, v. 32, n. 2, p. 453-462, 2009.

SILVA, Maria Rosângela Malheiros; DURIGAN, Julio Cezar. Períodos de interferência das plantas daninhas na cultura do arroz de terras altas: I-Cultivar IAC 202. **Planta Daninha**, p. 685-694, 2006.

Smart CC, Johanning D, Muller G, Amrhein N Selective overproduction of 5-enol-pyruvylshikimic acid 3-phosphate synthase in a plant cell culture which tolerates high doses of the herbicide glyphosate. **Journal of Biological Chemistry**, v. 260, n. 30, p. 16338-16346, 1985.

SOST, Dietrich; SCHULZ, Arno; AMRHEIN, Nikolaus. Characterization of a glyphosate-insensitive 5-enolpyruvylshikimic acid-3-phosphate synthase. **FEBS letters**, v. 173, n. 1, p. 238-242, 1984.

SOUZA, Raphael Lopes de. Aplicação da técnica de ancoragem molecular na otimização do fármaco hipoglicemiante metformina. **Centr Uni Luter Palm. Palmas**, 2015.

STALKER, David M.; HIATT, William R.; COMAI, Luca. A single amino acid substitution in the enzyme 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase confers resistance to the herbicide glyphosate. **Journal of Biological Chemistry**, v. 260, n. 8, p. 4724-4728, 1985.

STEINRÜCKEN, H. C.; AMRHEIN, N. The herbicide glyphosate is a potent inhibitor of 5-enolpyruvylshikimic acid-3-phosphate synthase. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 94, n. 4, p. 1207-1212, 1980.

TROSSET, Jean-Yves; SCHERAGA, Harold A. PRODOCK: software package for protein modeling and docking. **Journal of computational chemistry**, v. 20, n. 4, p. 412-427, 1999.

WEINER, Scott J. et al. A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins. **Journal of the American Chemical Society**, v. 106, n. 3, p. 765-784, 1984.