Artigo Científico

Análise computacional de interações proteína–ligante envolvendo compostos de *Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen com relevância antitumoral

https://doi.org/10.47236/2594-7036.2026.v10.2016

Vitória Ramos de Moura Santos[1]
Tiago dos Reis Almeida[2]
Luana Priscilla Rodrigues Macedo[3]
Ana Lívia Ferreira dos Santos[4]

Data de submissão concluída: 4/2/2026. Data de aprovação: 10/4/2026. Data de publicação: 26/5/2026.

Resumo – A prospecção de compostos naturais com potencial antitumoral tem se destacado como uma estratégia promissora no desenvolvimento de novos agentes bioativos. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar, por meio de abordagens *in silico*, o potencial de metabólitos derivados de *Acmella oleracea* frente a alvos moleculares associados à carcinogênese. Foram selecionados 18 compostos da espécie, submetidos a estudos de docking molecular utilizando o software AutoDock Vina contra três proteínas relevantes: PMS2 (1H7U), PI3Kβ (4AJW e 4BFR) e COX-2 (3LN1). A validação do protocolo foi realizada por redocking, apresentando valores de RMSD compatíveis com a literatura. Os resultados indicaram que compostos fenólicos e flavonoídicos glicosilados apresentaram melhor desempenho nos cálculos de ancoragem, destacando-se o ligante 2, que exibiu os menores valores de energia estimada de ligação e padrões interacionais favoráveis nos diferentes alvos. Adicionalmente, a avaliação preditiva de propriedades farmacocinéticas e toxicológicas (ADMET) revelou que o ligante 4 apresentou o perfil mais equilibrado em termos de biodisponibilidade, permeabilidade e segurança preditiva. De forma integrada, os resultados sugerem que os compostos avaliados apresentam potencial *in silico* relevante para interação com alvos associados ao câncer, sendo o ligante 2 promissor sob a perspectiva de reconhecimento molecular e o ligante 4, sob a ótica farmacocinética. Esses achados reforçam a importância de abordagens integradas na priorização de candidatos bioativos e indicam a necessidade de validação experimental complementar.

Palavras-chave: *Acmella oleracea.* ADMET. Carcinogênese. *D*ocking molecular. Produtos naturais. Triagem *in silico*.

---

[1] Graduada em Licenciatura em Ciências Biológicas pelo Campus Araguatins, do Instituto Federal do Tocantins. Bolsista do Programa de Iniciação Científica do Campus Araguatins, do Instituto Federal do Tocantins. Araguatins, Tocantins, Brasil. vimou2101@gmail.com https://orcid.org/0009-0009-9295-9465 http://lattes.cnpq.br/0438811399069443.

[2] Mestre em Físico-Química pelo Instituto de Química de São Carlos da Universidade de São Paulo. Professor do ensino básico, técnico e tecnológico, atuando no Núcleo Docente Articulado da área de Química do Campus Araguatins, do Instituto Federal do Tocantins. Araguatins, Tocantins, Brasil. tiago.almeida@ifto.edu.br https://orcid.org/0000-0001-6927-4016 http://lattes.cnpq.br/5004685012482665.

[3] Mestra em Química pela Universidade Federal do Tocantins. Professora do ensino básico, técnico e tecnológico, atuando no Núcleo Docente Articulado da área de Química do Campus Araguatins, do Instituto Federal do Tocantins. Araguatins, Tocantins, Brasil. luana.macedo@ifto.edu.br https://orcid.org/0009-0009-6383-5842 http://lattes.cnpq.br/6475213690096051.

[4] Graduada em Licenciatura em Ciências Biológicas pelo Campus Araguatins, do Instituto Federal do Tocantins. Bolsista do Programa de Iniciação Científica do Campus Araguatins, do Instituto Federal do Tocantins. Araguatins, Tocantins, Brasil. ferreiralivia803@gmail.com https://orcid.org/0009-0007-7519-4638 http://lattes.cnpq.br/0892630091846602.

Revista sítio novo
Instituto Federal do Tocantins

Computational analysis of protein–ligand interactions involving compounds from *Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen with antitumor relevance

Abstract – Natural compound prospection has emerged as a promising strategy for the development of new bioactive agents with potential antitumor applications. In this context, the present study aimed to evaluate, through *in silico* approaches, the potential of metabolites derived from *Acmella oleracea* against molecular targets associated with carcinogenesis. A total of 18 compounds from the species were selected and subjected to molecular docking studies using AutoDock Vina against three relevant proteins: PMS2 (1H7U), PI3Kβ (4AJW and 4BFR), and COX-2 (3LN1). Protocol validation was performed by redocking, yielding RMSD values consistent with those reported in the literature. The results indicated that phenolic and glycosylated flavonoid compounds showed the best docking performance, with ligand 2 standing out by exhibiting the lowest estimated binding energy values and favorable interaction patterns across the evaluated targets. Additionally, predictive pharmacokinetic and toxicological (ADMET) assessment revealed that ligand 4 showed the most balanced profile in terms of bioavailability, permeability, and predicted safety. Overall, the findings suggest that the evaluated compounds exhibit relevant *in silico* potential for interaction with cancer-related targets, with ligand 2 appearing promising from a molecular recognition perspective and ligand 4 from a pharmacokinetic standpoint. These results reinforce the importance of integrated approaches in the prioritization of bioactive candidates and highlight the need for further experimental validation.
Keywords: *Acmella oleracea.* ADMET. Carcinogenesis. *In silico* screening. Molecular docking. Natural products.

Análisis computacional de interacciones proteína–ligando que involucran compuestos de *Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen con relevancia antitumoral

Resumen – La prospección de compuestos naturales se ha destacado como una estrategia prometedora para el desarrollo de nuevos agentes bioactivos con potencial aplicación antitumoral. En ese contexto, el presente estudio tuvo como objetivo evaluar, mediante enfoques *in silico*, el potencial de metabolitos derivados de *Acmella oleracea* frente a blancos moleculares asociados con la carcinogénesis. Se seleccionaron 18 compuestos de la especie, los cuales fueron sometidos a estudios de docking molecular utilizando el software AutoDock Vina contra tres proteínas relevantes: PMS2 (1H7U), PI3Kβ (4AJW y 4BFR) y COX-2 (3LN1). La validación del protocolo se realizó mediante redocking, presentando valores de RMSD compatibles con los reportados en la literatura. Los resultados indicaron que compuestos fenólicos y flavonoides glicosilados mostraron el mejor desempeño en los cálculos de acoplamiento, destacándose el ligando 2, que exhibió los menores valores de energía estimada de unión y patrones interaccionales favorables en los diferentes blancos evaluados. Adicionalmente, la evaluación predictiva de propiedades farmacocinéticas y toxicológicas (ADMET) reveló que el ligando 4 presentó el perfil más equilibrado en términos de biodisponibilidad, permeabilidad y seguridad predictiva. En conjunto, los resultados sugieren que los compuestos evaluados presentan un potencial *in silico* relevante para interactuar con blancos asociados al cáncer, siendo el ligando 2 prometedor desde la perspectiva del reconocimiento molecular y el ligando 4, desde el punto de vista farmacocinético. Esos hallazgos refuerzan la importancia de los enfoques integrados en la priorización de candidatos bioactivos y señalan la necesidad de validación experimental complementaria.

Palabras clave: *Acmella oleracea.* ADMET. Carcinogénesis. Cribado *in silico*. *D*ocking molecular. Productos naturales.

Introdução

A saúde global apresenta, atualmente, um aumento expressivo das doenças crônicas não transmissíveis, entre as quais o câncer se destaca como um dos principais desafios epidemiológicos. Esse quadro decorre de mudanças nos hábitos de vida da população, caracterizadas pela redução da atividade física regular e pela adoção de padrões alimentares inadequados, com predominância do consumo de alimentos industrializados e de origem animal em detrimento da ingestão de frutas, legumes e verduras.

Dados recentes da Organização Mundial da Saúde indicam que, em 2022, o câncer figurou como a principal ou segunda causa de morte antes dos 70 anos em 112 dos 185 países avaliados, ocupando a terceira ou quarta posição nos demais. Estimativas globais divulgadas pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer apontam que, nesse mesmo ano, foram registrados aproximadamente 20 milhões de novos casos da doença, além de cerca de 10 milhões de óbitos em todo o mundo, evidenciando a magnitude do impacto do câncer em escala global (Bray *et al*., 2024).

De acordo com essas estimativas, o câncer de pulmão foi o tipo mais frequentemente diagnosticado em homens em 2022, com aproximadamente 1,57 milhão de novos casos, seguido pelo câncer de próstata, com cerca de 1,47 milhão de casos. Entre as mulheres, o câncer de mama destacou-se como o mais incidente, totalizando aproximadamente 2,30 milhões de novos diagnósticos, seguido pelos cânceres de pulmão (0,91 milhão) e do colo do útero (0,66 milhão). No que se refere à mortalidade, o câncer de pulmão permaneceu como a principal causa de morte por câncer em homens, com cerca de 1,23 milhão de óbitos, enquanto entre as mulheres o câncer de mama foi responsável pelo maior número de mortes, com aproximadamente 0,67 milhão de óbitos. Esses dados evidenciam a expressiva carga global do câncer e reforçam a necessidade de estratégias integradas de prevenção, diagnóstico precoce e desenvolvimento de abordagens terapêuticas (Miranda-Filho *et al*., 2024).

As projeções para o ano de 2040 indicam um cenário ainda mais preocupante, em que se prevê aproximadamente 28,4 milhões de novos casos, o que representaria um aumento de 47 % relativo ao ano de 2020. Esse aumento substancial decorre principalmente das mudanças demográficas, além da intensificação de fatores de risco associados à globalização e ao crescimento econômico (Sung *et al*., 2021).

Esses dados indicam a necessidade de intensificar os estudos direcionados à proposição de novas estratégias terapêuticas para o tratamento do câncer. Ao longo dos últimos anos, o processo de descoberta de fármacos tem evoluído de forma significativa, impulsionado pelo avanço da química medicinal e pela identificação racional de compostos bioativos com potencial farmacológico. Esse campo passou a incorporar abordagens cada vez mais integradas, reunindo conhecimentos provenientes de áreas como biotecnologia, biologia molecular, química computacional e física aplicada, o que tem ampliado as possibilidades de inovação no desenvolvimento de novos medicamentos (Azad *et al*., 2023).

O planejamento racional de fármacos fundamenta-se no conhecimento prévio dos processos fisiopatológicos e nas interações entre moléculas e seus alvos biológicos. A compreensão estrutural de enzimas e receptores permite prever sítios ativos de ligação, facilitando a descoberta de inibidores ou agonistas específicos

(Patil; Kumbhar, 2025; Miller *et al*., 2024). Esse processo, conhecido como planejamento baseado na estrutura do receptor (Structure-Based Drug Design – SBDD), tem sido amplamente empregado em estudos de descoberta de antineoplásicos (Aplin *et al*., 2022; Chen *et al*., 2025).

Os fármacos antitumorais visam células em rápida divisão, que compõem as neoplasias. No entanto, o principal desafio consiste em diferenciar essas células das normais, uma vez que tecidos como cabelo, intestino e medula óssea também apresentam alta taxa de proliferação. Essa falta de seletividade resulta em efeitos colaterais graves, como neutropenia e leucopenia, responsáveis pelos maiores riscos infecciosos em pacientes oncológicos (Truong *et al*., 2021).

Diante disso, reforça-se a necessidade de explorar compostos naturais com potencial antitumoral e menor toxicidade, provenientes da biodiversidade brasileira. O país abriga uma das maiores floras do planeta, ainda subexplorada, o que abre possibilidades para a bioprospecção de moléculas bioativas (Azad *et al*., 2023). Além disso, Silveira e Barroso (2026) destacam a importância de aproveitar de forma estratégica recursos naturais e subprodutos regionais da Amazônia e do Cerrado, evidenciando seu potencial para agregação de valor e para o desenvolvimento de aplicações tecnológicas sustentáveis com relevância socioeconômica. De acordo com Silva, Sallet e Sousa (2025), compostos naturais derivados de espécies vegetais, ricos em flavonoides e compostos fenólicos, apresentam atividades antioxidantes e anti-inflamatórias importantes, que contribuem para a modulação de processos fisiológicos e patológicos.

Nesse contexto, *Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen emerge como uma espécie de elevado interesse farmacognóstico, em razão de sua ampla utilização etnomedicinal, de sua importância alimentar na Amazônia e da expressiva diversidade de metabólitos secundários já descritos em sua composição. Revisões recentes apontam que a espécie reúne, aproximadamente, 120 metabólitos secundários identificados, com predominância de N-alquilamidas — especialmente o espilantol — além de compostos fenólicos, como derivados de ácido cafeico e flavonoides, os quais têm sido associados a múltiplas atividades biológicas e farmacológicas (Aktar *et al.*, 2024; Lee, 2026).

Sob a perspectiva do planejamento racional de fármacos, essa diversidade fitoquímica torna-se particularmente relevante, uma vez que moléculas fenólicas e alquilamidas bioativas podem apresentar atributos estruturais favoráveis ao reconhecimento molecular, incluindo grupos funcionais doadores e aceptores de hidrogênio, regiões aromáticas capazes de interações π e porções hidrofóbicas compatíveis com bolsões de ligação proteicos. Estudos fitoquímicos recentes demonstram, ainda, que diferentes órgãos da planta apresentam perfis químicos complementares, com ocorrência de alquilamidas, flavonoides glicosilados, ácidos fenólicos e outros metabólitos de interesse bioativo, o que reforça o valor da espécie como fonte de compostos promissores para triagem molecular e prospecção farmacológica (Bellumori *et al.*, 2022; Nascimento *et al.*, 2020).

Do ponto de vista farmacológico, embora ainda incipientes, já existem evidências experimentais que sustentam o interesse de *A. oleracea* para estudos voltados à oncologia. O espilantol e extratos da espécie já foram avaliados quanto à citotoxicidade em células de câncer gástrico humano, enquanto óleos essenciais obtidos da planta também apresentaram atividade citotóxica em modelos celulares tumorais, indicando que a espécie possui potencial bioativo compatível com investigações mais aprofundadas na área antineoplásica (Pinheiro *et al.*, 2024; Jerônimo *et al.*, 2024).

Entretanto, apesar da consistência fitoquímica e do potencial biológico já sugerido, ainda permanecem limitados os estudos que exploram, de forma sistemática e sob a ótica do planejamento racional baseado em estrutura, a interação de metabólitos de *A. oleracea* com alvos moleculares diretamente envolvidos na oncogênese. Tal lacuna restringe a compreensão do potencial mecanístico da espécie e compromete a priorização racional de compostos naturais com maior probabilidade de atuação sobre proteínas-alvo do câncer. Dessa forma, a escolha de *A. oleracea* neste estudo fundamenta-se não apenas em sua relevância etnofarmacológica e riqueza fitoquímica, mas também na necessidade de ampliar, por meio de abordagens computacionais, a compreensão de seu potencial antitumoral em nível molecular.

Assim, este estudo parte do problema de investigar se compostos naturais derivados de *A. oleracea* apresentam afinidade molecular e padrões interacionais compatíveis com a inibição de proteínas-alvo associadas a processos oncogênicos, considerando a escassez de abordagens sistemáticas baseadas em planejamento racional por estrutura envolvendo essa espécie. Além da análise de afinidade molecular, este estudo também incorpora uma avaliação preditiva de propriedades farmacocinéticas e toxicológicas dos ligantes mais promissores, buscando uma interpretação mais integrada do potencial desses compostos como candidatos bioativos.

Materiais e métodos

As estruturas cristalográficas dos receptores utilizadas foram obtidas no Protein Data Bank (PDB). A seleção dos alvos moleculares foi baseada em sua relevância biológica no contexto da carcinogênese e em seu potencial farmacológico como sítios de modulação por compostos bioativos. Para a realização da triagem molecular, foram utilizadas estruturas proteicas resolvidas e depositadas no PDB, obtidas em formato PDB, correspondentes à proteína PMS2 humana (PDB ID: 1H7U), à fosfoinositídeo 3-quinase beta (PI3Kβ; PDB ID: 4AJW e 4BFR) e à ciclooxigenase-2 (COX-2; PDB ID: 3LN1).

A estrutura 1H7U corresponde ao domínio N-terminal ATPásico da proteína humana PMS2, componente do complexo MutLα e pertencente à superfamília GHKL ATPase. Essa proteína desempenha papel essencial no sistema de reparo de mismatch do DNA (MMR), mecanismo fundamental para a manutenção da estabilidade genômica. Alterações em proteínas envolvidas nesse sistema comprometem a correção de erros replicativos, favorecem o acúmulo de mutações e contribuem para a predisposição ao desenvolvimento de neoplasias (Guarné, Junop e Yang, 2001). Nesse sentido, a escolha da PMS2 como alvo molecular justifica-se por sua participação em processos diretamente relacionados à integridade genômica e à supressão tumoral.

A PI3Kβ foi selecionada em razão de sua atuação central na via de sinalização PI3K/AKT, amplamente reconhecida por sua importância na regulação da proliferação, sobrevivência, crescimento e adaptação metabólica celular. A desregulação dessa via constitui um dos eventos mais frequentes em diferentes tipos de câncer, e alterações funcionais na isoforma beta têm sido associadas à progressão tumoral em neoplasias como câncer de mama, próstata e endométrio (Li *et al.*, 2024). Assim, a inclusão da PI3Kβ neste estudo se fundamenta em sua relevância como alvo terapêutico em processos oncogênicos mediados por sinalização intracelular aberrante.

A COX-2, por sua vez, foi incluída devido à sua reconhecida participação na inflamação associada ao câncer e na modulação do microambiente tumoral. Essa

enzima indutível catalisa a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, mediadores bioativos envolvidos em processos inflamatórios, angiogênese, proliferação celular e evasão apoptótica. A superexpressão de COX-2 tem sido amplamente descrita em diferentes neoplasias, incluindo câncer colorretal, de mama, pulmão e próstata, estando associada à progressão tumoral e à manutenção de condições favoráveis ao desenvolvimento neoplásico (Jin *et al*., 2023).

Dessa forma, a escolha desses alvos permitiu contemplar diferentes mecanismos complementares envolvidos na carcinogênese, incluindo instabilidade genômica, desregulação de vias proliferativas e inflamação tumoral, ampliando a relevância biológica e farmacológica da triagem molecular realizada.

Foram avaliados, por docking molecular, 18 compostos isolados de *A. oleracea*, obtidos a partir do banco de dados LOTUS – The Natural Products Occurrence Database. Os compostos foram selecionados com base na disponibilidade estrutural completa, diversidade química e recorrência na literatura associada ao perfil bioativo da espécie. As estruturas dos ligantes foram preparadas para as simulações considerando sua flexibilidade conformacional, com definição das ligações rotacionáveis, adição de hidrogênios e atribuição de cargas parciais de Gasteiger, abordagem amplamente empregada em fluxos de preparação de ligantes para estudos de docking molecular (Agu *et al*., 2023; Martis; Téletchéa, 2025). Os ligantes também foram preparados considerando estados de protonação compatíveis com condições fisiológicas (pH ~7,4), uma vez que a protonação influencia diretamente a distribuição eletrônica, o padrão de cargas e, consequentemente, a qualidade das interações previstas no sítio de ligação (Onufriev, Alexov, 2013; Martis; Téletchéa, 2025).

As proteínas receptoras foram preparadas a partir das estruturas cristalográficas obtidas no PDB, com remoção de moléculas não essenciais ao processo de ancoragem, como ligantes cocristalizados, íons e moléculas de solvente, quando aplicável. Em seguida, foram adicionados os hidrogênios polares e atribuídas as cargas parciais de Gasteiger, com posterior conversão dos arquivos para o formato PDBQT, conforme prática corrente em protocolos de docking com a suíte AutoDock (Agu *et al*., 2023; Martis; Téletchéa, 2025). Os receptores foram tratados como estruturas rígidas, enquanto os ligantes foram considerados flexíveis, estratégia ainda amplamente adotada em triagens virtuais iniciais por equilibrar custo computacional e capacidade de amostragem conformacional. Contudo, reconhece-se que essa abordagem não contempla integralmente a flexibilidade conformacional da macromolécula, constituindo uma limitação inerente ao método (Ma; Ajibade; Zou, 2024; Martis; Téletchéa, 2025).

Com o objetivo de estabelecer condições adequadas para a realização dos cálculos de docking, foram definidos, para cada receptor, os parâmetros da caixa de busca (grid box), correspondentes ao volume tridimensional da proteína com maior probabilidade de acomodação dos ligantes no sítio de interesse. A definição adequada da região de busca é uma etapa crítica, pois restringe o espaço amostral e direciona a busca conformacional para regiões estruturalmente relevantes, influenciando diretamente a reprodutibilidade das poses obtidas (Ma; Ajibade; Zou, 2024; Martis; Téletchéa, 2025). As dimensões e coordenadas utilizadas em cada sistema foram as seguintes:

- para o alvo 1H7U, dimensões de 48 Å × 48 Å × 48 Å, centradas em x = -2,750; y = 94,528; z = 77,194;
- para o alvo 4AJW, dimensões de 40 Å × 40 Å × 40 Å, centradas em x = 10,556; y = -5,833; z = 7,056;

- para o alvo 4BFR, dimensões de 43 Å × 43 Å × 43 Å, centradas em x = 1,972; y = 75,889; z = 81,361;
- para o alvo 3LN1, dimensões de 54 Å × 54 Å × 54 Å, centradas em x = 45,944; y = -29,639; z = 15,222.

A validação do protocolo de docking foi realizada por meio de redocking dos ligantes cocristalizados presentes nas estruturas selecionadas que continham ligantes adequados para esse procedimento, com posterior comparação entre a pose cristalográfica experimental e a pose predita pelo método computacional. Para isso, os ligantes originalmente presentes nas estruturas cristalográficas foram removidos, preparados novamente sob as mesmas condições aplicadas aos compostos testados e, em seguida, redocados em seus respectivos sítios de ligação. O redocking é amplamente empregado como estratégia interna de validação em estudos de docking molecular por permitir verificar a capacidade do protocolo em reproduzir a orientação de ligação observada experimentalmente (Buckley *et al.*, 2023; Martis; Téletchéa, 2025).

O desempenho do protocolo foi avaliado por meio do cálculo do desvio quadrático médio (Root Mean Square Deviation, RMSD) entre a conformação experimental e a conformação predita. Valores de RMSD inferiores a 2,0 Å foram considerados indicativos de boa reprodutibilidade da pose cristalográfica, enquanto valores de até 3,0 Å foram interpretados como aceitáveis para validação do protocolo, em consonância com critérios frequentemente empregados em estudos recentes de ancoragem molecular (Buckley *et al.*, 2023; Martis; Téletchéa, 2025). A adoção desse procedimento permitiu verificar a adequação das condições de ancoragem, da definição das caixas de busca e da capacidade do protocolo em reproduzir orientações de ligação estruturalmente plausíveis.

Os cálculos de docking molecular foram realizados utilizando os softwares AutoDock Tools (ADT, versão 1.5.7), para preparação dos arquivos de entrada, e AutoDock Vina, para execução das simulações de ancoragem molecular. Para a visualização dos resultados e análise das interações intermoleculares, foi utilizado o software Discovery Studio Visualizer (versão 17.2.0).

As simulações no AutoDock Vina foram conduzidas com base em seu algoritmo de busca global do tipo Iterated Local Search (ILS), associado à otimização local, conforme descrito por Trott e Olson (2010). Trata-se de uma abordagem consolidada, ainda amplamente empregada em triagens moleculares por sua eficiência computacional e desempenho satisfatório na predição de poses e estimativas energéticas (Trott, Olson, 2010; Agu *et al.*, 2023; Martis; Téletchéa, 2025). Para cada ligante, foram geradas múltiplas poses de ancoragem, sendo selecionadas para análise aquelas com melhor energia estimada de ligação e geometria de interação compatível com o sítio ativo. Os demais parâmetros de ancoragem foram mantidos em seus valores padrão.

Com o objetivo de complementar a análise de afinidade molecular obtida por docking e ampliar a interpretação do potencial bioativo dos compostos selecionados, os cinco ligantes de melhor desempenho foram submetidos à avaliação preditiva de propriedades farmacocinéticas e toxicológicas. Para isso, foram utilizadas as plataformas SwissADME (Daina; Michielin; Zoete, 2017) e admetSAR 3.0 (Gu *et al.*, 2024), amplamente empregadas em estudos de triagem *in silico* para estimativa de parâmetros relacionados à absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET), bem como propriedades associadas à drug-likeness e ao comportamento biofarmacêutico das moléculas.

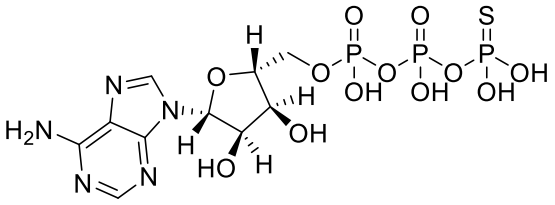
As estruturas moleculares dos ligantes selecionados foram inseridas em formato SMILES nas plataformas computacionais, sendo avaliadas quanto a parâmetros físico-químicos e farmacocinéticos, incluindo massa molecular (MW), área de superfície polar topológica (TPSA), lipofilicidade (LogP), solubilidade aquosa predita (logS), absorção gastrointestinal (GI absorption), permeação da barreira hematoencefálica (BBB), interação com P-glicoproteína (P-gp) e aderência às regras clássicas de drug-likeness, com ênfase na regra de Lipinski e no Bioavailability Score (Daina; Michielin; Zoete, 2017).

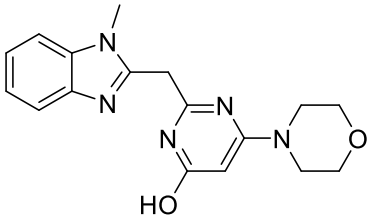
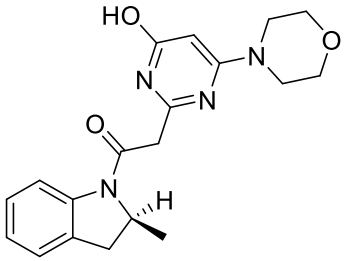
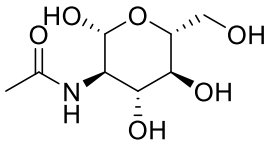
A plataforma SwissADME foi empregada principalmente para a obtenção de descritores físico-químicos, parâmetros de absorção e propriedades associadas à drug-likeness, enquanto a plataforma admetSAR 3.0 foi utilizada para a predição de propriedades toxicológicas e farmacocinéticas adicionais, incluindo risco cardiotóxico associado à inibição do canal hERG, hepatotoxicidade predita (DILI) e mutagenicidade (teste de Ames) (Daina; Michielin; Zoete, 2017; Gu *et al.*, 2024). Os dados obtidos foram posteriormente comparados entre os ligantes selecionados, com o objetivo de identificar compostos que apresentassem não apenas afinidade molecular favorável, mas também perfil farmacocinético e toxicológico mais equilibrado para continuidade em estudos futuros.

Resultados e discussões

As etapas iniciais do estudo envolveram a realização de cálculos de redocking, nos quais os ligantes cocristalizados das estruturas cristalográficas de cada receptor foram removidos e submetidos novamente ao processo de ancoragem molecular. Esse procedimento teve como objetivo avaliar a capacidade do protocolo empregado em reproduzir poses de ligação compatíveis com aquelas observadas experimentalmente, permitindo verificar a robustez dos parâmetros adotados, como a definição da *grid box*, o algoritmo de busca e a função de pontuação. O redocking é amplamente reconhecido como uma etapa fundamental na validação interna de estudos de docking molecular por fornecer uma medida da consistência estrutural do protocolo computacional empregado (Vittorio *et al.*, 2024; Yang; Chen; Zhang, 2022). A **tabela 1** reúne os códigos das estruturas cristalográficas utilizadas, a identificação dos ligantes cocristalizados e suas respectivas representações estruturais.

Tabela 1 – Ligantes cocristalizados presentes nas estruturas cristalográficas das proteínas-alvo utilizadas como referência nos estudos de ancoragem molecular

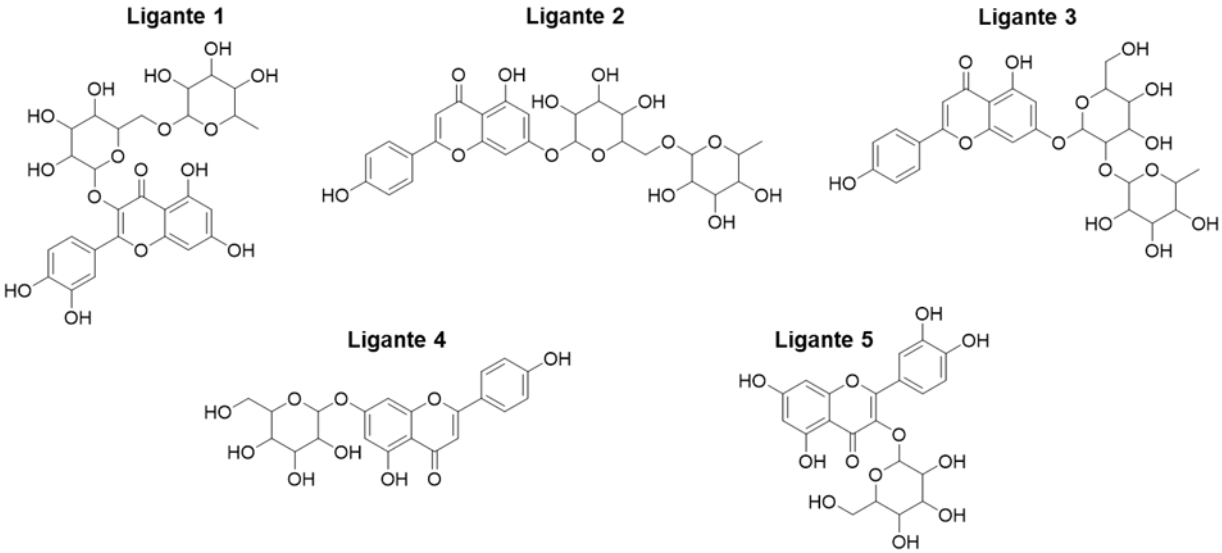
Ligante ID	Nome IUPAC completo	Estrutura
AGS	[[(2R,3S,4R,5R)-5-(6-aminopurin-9-yl)-3,4-bis(oxidanyl)oxolan-2-yl]methoxy-oxidanyl-phosphoryl] bis(oxidanyl)phosphinothioyl hydrogen phosphate	

VWN	2-[(1-methylbenzimidazol-2-yl)methyl]-4-morpholin-4-yl-1H-pyrimidin-6-one	
J82	2-[2-[(2S)-2-methyl-2,3-dihydroindol-1-yl]-2-oxidanylidene-ethyl]-4-morpholin-4-yl-1H-pyrimidin-6-one	
NAG	N-[(2R,3R,4R,5S,6R)-6-(hydroxymethyl)-2,4,5-tris(oxidanyl)oxan-3-yl]ethanamide	

Fonte: autoria própria (2026)

Entre os compostos avaliados, cinco ligantes foram selecionados para análise estrutural detalhada com base nos melhores valores de afinidade de ligação. As estruturas químicas bidimensionais desses ligantes e suas respectivas identificações estão apresentadas na **figura 1** e na **tabela 2**.

Figura 1 – Estruturas químicas bidimensionais dos ligantes naturais identificados em *A. oleracea* selecionados a partir dos estudos de ancoragem molecular



Fonte: autoria própria (2026)

Tabela 2 – Identificação química e códigos SMILES dos ligantes selecionados de *A. oleracea* com melhor desempenho nos estudos de ancoragem molecular

Ligante	Nome comum	Nome IUPAC completo	SMILES
Ligante 1	3-rutinosil quercetina	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-{[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-({[(2R,3R,4R,5R,6	CC1OC(OCC2OC(Oc3c(-c4ccc(O)c(O)c4)oc4cc(O)cc(O)c4c3=O)C(O)C(O)C2O)C(O)C(O)C1O

		S)-3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy}methyl)oxan-2-yl]oxy}-4H-chromen-4-one	
Ligante 2	----------	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-[(3,4,5-trihydroxy-6-{[(3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy]methyl}oxan-2-yl)oxy]-4H-chromen-4-one	CC1OC(OCC2OC(Oc3cc(O)c4c(=O)cc(-c5ccc(O)cc5)oc4c3)C(O)C(O)C2O)C(O)C(O)C1O
Ligante 3	Roifolina	7-{[4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-[(3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy]oxan-2-yl]oxy}-5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	CC1OC(OC2C(Oc3cc(O)c4c(=O)cc(-c5ccc(O)cc5)oc4c3)OC(CO)C(O)C2O)C(O)C(O)C1O
Ligante 4	Apigenina 7-O-β-glicosídeo	5-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-7-{[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy}-4H-chromen-4-one	O=c1cc(-c2ccc(O)cc2)oc2cc(OC3OC(CO)C(O)C(O)C3O)cc(O)c12
Ligante 5	----------	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-3-{[(2S,3R,4R,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxy}-4H-chromen-4-one	O=c1c(OC2OC(CO)C(O)C(O)C2O)c(-c2ccc(O)c(O)c2)oc2cc(O)cc(O)c12

Fonte: autoria própria (2026)

Os resultados obtidos para o redocking (**tabela 3**) indicaram valores de RMSD satisfatórios para todos os sistemas analisados. Os complexos 4AJW e 4BFR apresentaram valores inferiores a 2,0 Å, o que indica elevada capacidade do protocolo em reproduzir a pose experimental dos ligantes cocristalizados. Já os sistemas 1H7U e 3LN1 apresentaram valores ligeiramente superiores a esse limite, porém, ainda dentro de uma faixa considerada aceitável para validação de protocolos de docking molecular, especialmente em sistemas biológicos com maior complexidade conformacional (Ramírez, Caballero, 2018; Shamsian, Sokouti, Dastmalchi, 2023).

De modo geral, valores de RMSD inferiores a 2,0 Å são frequentemente interpretados como indicativos de excelente reprodutibilidade estrutural, enquanto valores entre 2,0 e 3,0 Å permanecem compatíveis com protocolos adequados para estudos comparativos de ancoragem molecular. Assim, os resultados obtidos neste trabalho sustentam a adequação metodológica do protocolo empregado e conferem maior confiabilidade às análises comparativas realizadas com os compostos naturais de *A. oleracea*.

Tabela 3 – Cálculo de RMSD para o redocking

Proteína-alvo	1H7U	4AJW	4BFR	3LN1
RMSD (Å)	2.707	1.880	1.946	2.094
Ligantes cocristalizados	AGS	VWN	J82	NAG

Fonte: autoria própria (2026)

A análise comparativa dos 18 compostos isolados de *A. oleracea* revelou que apenas um subconjunto apresentou desempenho superior nos cálculos de docking molecular realizados com o AutoDock Vina. Os ligantes correspondentes aos melhores valores de pontuação foram reunidos na **tabela 4** e, posteriormente, selecionados para análises estruturais mais detalhadas, bem como para avaliação integrada de propriedades farmacocinéticas e toxicológicas preditivas.

Tabela 4 – Escores de afinidade dos ligantes *vs.* proteínas-alvo (kcal/mol)

Ligantes/Proteínas	4BFR	1H7U	4AJW	3LN1
Cocristalizado	-9.168	-7.068	-8.927	-7.471
Ligante 1	**-9.339**	-8.407	-9.555	-8.862
Ligante 2	-9.255	**-8.693**	**-10.488**	**-10.800**
Ligante 3	-7.737	-7.198	-9.395	-8.068
Ligante 4	-7.705	-7.831	-8.298	-8.190
Ligante 5	-7.962	-7.570	-8.596	-8.635

Fonte: autoria própria (2026)

De forma geral, observou-se que os melhores escores de docking foram obtidos predominantemente por compostos fenólicos e flavonoídicos glicosilados, sugerindo que a presença de múltiplos grupos hidroxila, núcleos aromáticos e porções sacarídicas contribuiu para um padrão interacional favorável nos diferentes sítios de ligação analisados. Esse comportamento é coerente com a capacidade dessas moléculas de estabelecer múltiplas ligações de hidrogênio, interações do tipo π e contatos de Van der Waals com resíduos do sítio ativo, favorecendo a complementaridade geométrica e química no interior das cavidades proteicas.

A fim de investigar mais detalhadamente as principais interações entre os receptores e os ligantes (cocristalizados e investigados), utilizou-se o software Discovery Studio Visualizer para gerar diagramas bidimensionais ("2D") das interações no sítio ativo.

Entre os alvos avaliados, o sistema correspondente ao PDB ID 4AJW destacou-se por apresentar um dos cenários mais favoráveis de diferenciação entre o ligante cocristalizado e os compostos naturais investigados. A análise bidimensional das interações proteína–ligante revelou que o ligante cocristalizado estabelece interações relevantes com o sítio de ligação, incluindo ligação de hidrogênio com o resíduo ASP911 e interações hidrofóbicas e aromáticas com resíduos como MET752 e ILE910 (**figura 2**). Esse conjunto de contatos é compatível com um bom reconhecimento molecular do ligante pelo sítio ativo, refletido em seu escore de afinidade estimada (-8,927 kcal/mol).

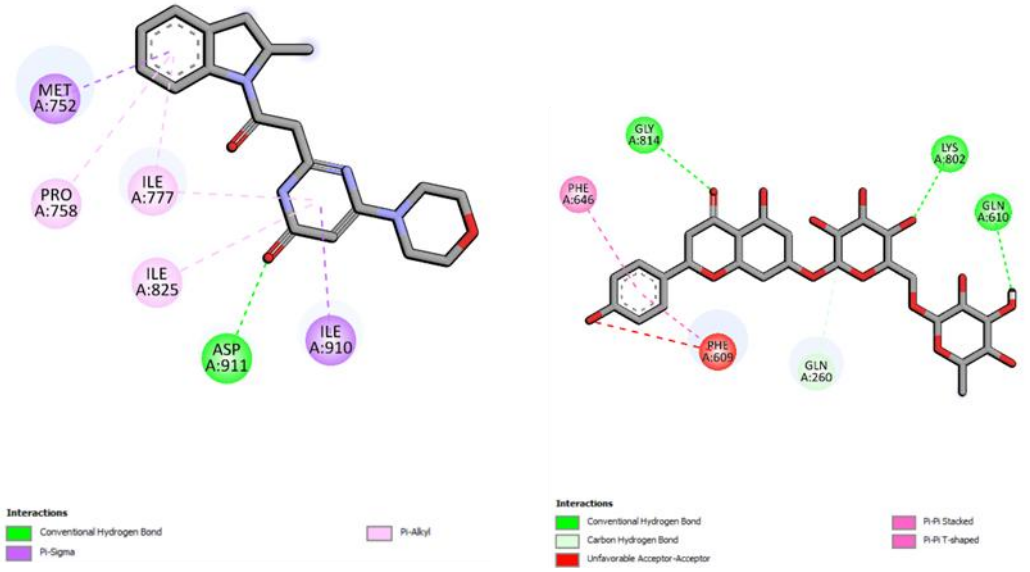
Entretanto, o ligante 2 apresentou um perfil interacional ainda mais favorável nesse sistema, com escore de docking mais negativo (-10,488 kcal/mol), além da formação de múltiplas ligações de hidrogênio com os resíduos GLY814, LYS802 e GLN610, bem como interação aromática com o resíduo PHE646. Em conjunto, essas interações sugerem uma maior complementaridade estrutural e química prevista entre o ligante 2 e o pocket de ligação da proteína.

Do ponto de vista estrutural, a superioridade comparativa do ligante 2 nesse alvo parece estar associada não apenas ao número de interações estabelecidas, mas

também à distribuição espacial dos grupos funcionais ao longo da molécula, o que pode favorecer um encaixe mais eficiente no interior da cavidade catalítica. Em particular, a presença simultânea de grupos doadores/aceptores de hidrogênio e de regiões aromáticas pode ter ampliado a capacidade do ligante em explorar diferentes tipos de interação intermolecular, contribuindo para um perfil de docking mais favorável.

Assim, no sistema 4AJW, o ligante 2 destacou-se como o composto com maior afinidade estimada de ligação e perfil interacional mais consistente entre os ligantes avaliados, sugerindo elevada plausibilidade de reconhecimento molecular nesse alvo específico.

Figura 2 – Interações entre ligantes e proteína-alvo (4AJW). Redocking (à esquerda). Ligante 2 (à direita)



Fonte: autoria própria (2026)

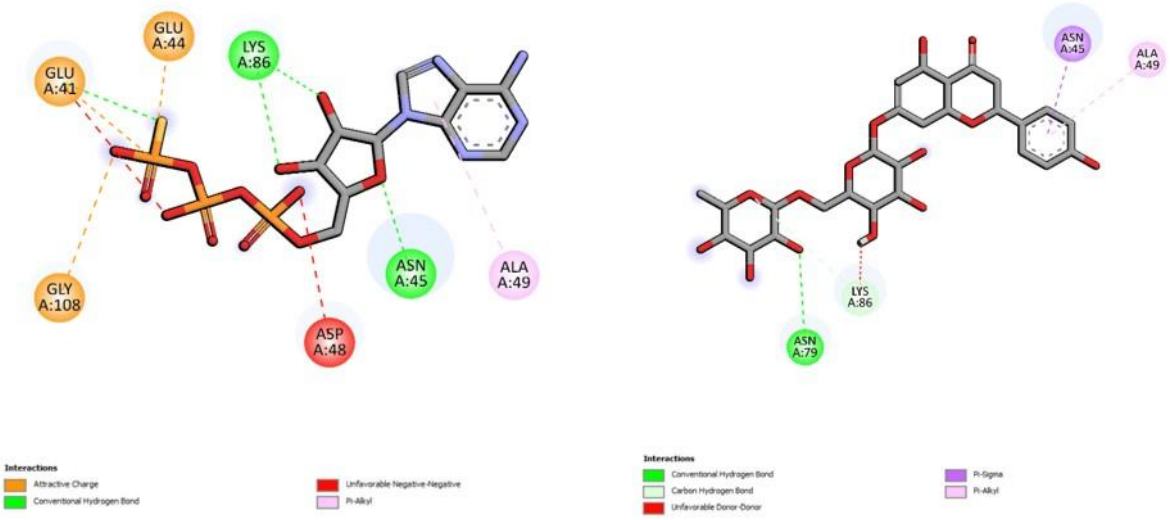
No sistema correspondente ao PDB ID 1H7U, o ligante 2 também apresentou desempenho superior ao ligante cocristalizado, com escore de docking mais favorável (-8,693 kcal/mol) em comparação ao ligante de referência (-7,068 kcal/mol). A análise das interações indicou que o ligante 2 estabeleceu ligações de hidrogênio com os resíduos ASN79 e LYS86, além de interação do tipo π-alquil com ALA49 (**figura 3**), sugerindo um perfil de reconhecimento molecular consistente com a acomodação no sítio de ligação.

Em contraste, o ligante cocristalizado, embora também tenha estabelecido interações favoráveis, apresentou uma interação desfavorável com o resíduo ASP48, além de um conjunto interacional aparentemente menos vantajoso no modelo computacional empregado. A presença de interações desfavoráveis pode indicar limitações locais de complementaridade estérica ou eletrostática, reduzindo a qualidade global da pose prevista e impactando negativamente a energia estimada de ligação.

Nesse contexto, a comparação entre os dois ligantes sugere que o melhor desempenho do ligante 2 não decorre apenas do aumento do número de contatos, mas também da ausência de conflitos estruturais relevantes e de uma distribuição mais favorável das interações ao longo do sítio de ligação. Esses resultados reforçam que a interpretação do docking molecular não deve se basear exclusivamente no escore energético, mas também na qualidade geométrica e química das interações

previstas, aspecto particularmente importante na triagem de compostos naturais estruturalmente complexos. Dessa forma, o alvo 1H7U também corrobora o destaque do ligante 2 como um dos compostos de maior interesse no conjunto avaliado.

Figura 3 – Interações entre ligantes e proteína-alvo (1H7U). Redocking (à esquerda). Ligante 2 (à direita)



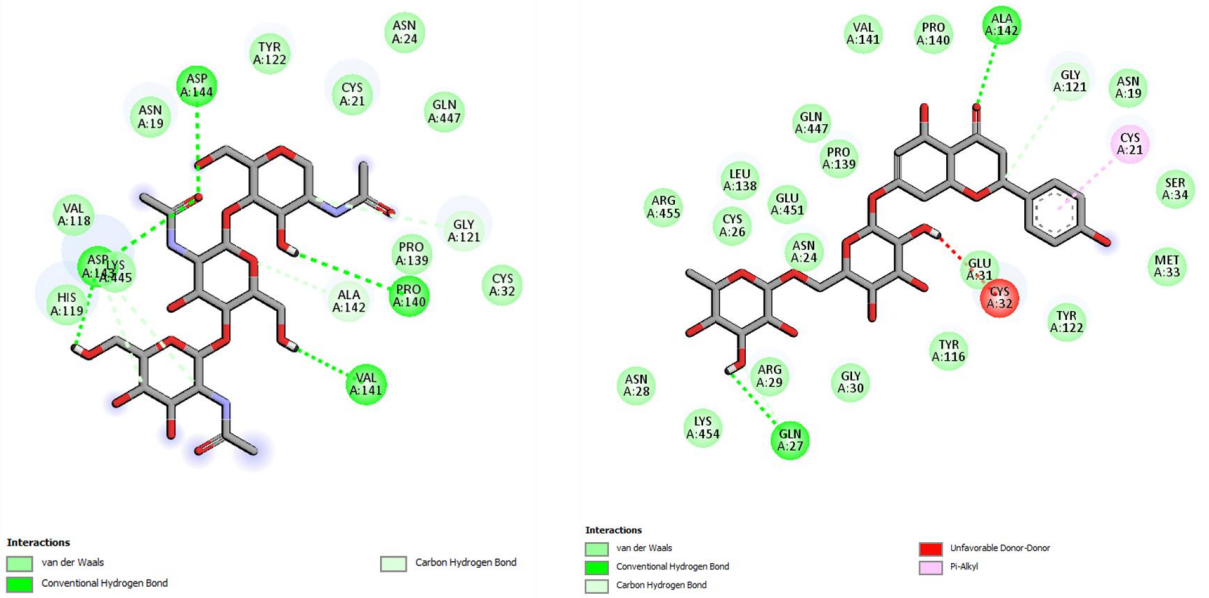
Fonte: autoria própria (2026)

A análise comparativa das interações entre os ligantes e o alvo 3LN1 revelou um comportamento particularmente interessante. O ligante cocristalizado apresentou um perfil interacional estruturalmente consistente, com múltiplas ligações de hidrogênio convencionais envolvendo resíduos como ASP144, ASP145, VAL141 e PRO140, além de diversos contatos de Van der Waals no sítio de ligação (**figura 4**). Esse padrão é compatível com uma acomodação estável do ligante de referência na cavidade da proteína.

Por outro lado, o ligante 2 apresentou um escore de docking consideravelmente mais favorável (-10,800 kcal/mol) do que o ligante cocristalizados (-7,471 kcal/mol), apesar da identificação de uma interação desfavorável com o resíduo CYS32. À primeira vista, essa observação pode parecer contraditória; no entanto, ela sugere que, no modelo de docking empregado, o balanço global das interações previstas permaneceu mais favorável para o ligante 2, mesmo na presença desse ponto local de menor compatibilidade.

Em termos interpretativos, isso indica que a energia final estimada pelo docking resulta da contribuição integrada de múltiplos contatos intermoleculares e do ajuste geométrico global da pose, e não exclusivamente da presença ou ausência de uma única interação desfavorável. Assim, embora o ligante 2 apresente um ponto de fragilidade estrutural localizado, seu conjunto interacional e seu posicionamento espacial no pocket parecem ter sido suficientes para produzir um perfil energético comparativamente mais favorável no sistema analisado.

Figura 4 – Interações entre ligantes e proteína-alvo (3LN1). Ligante cocristalizado (à esquerda). Ligante 2 (à direita)



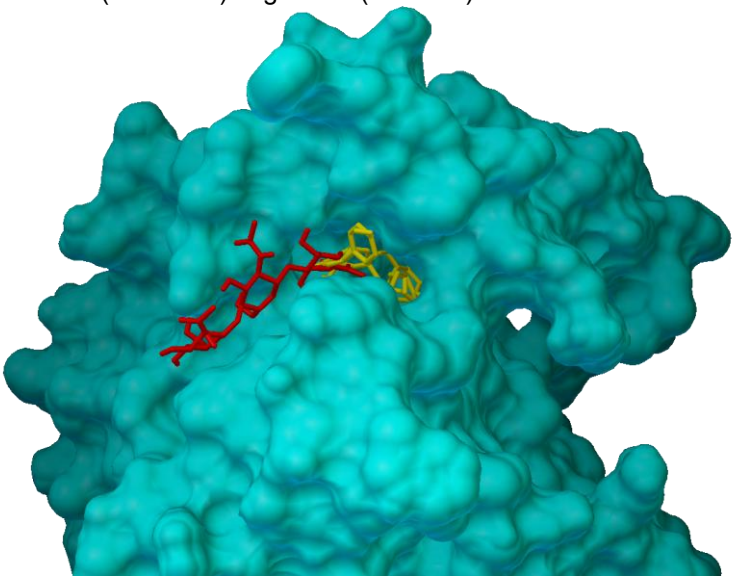
Fonte: autoria própria (2026)

Esse comportamento é compatível com observações recorrentes em estudos de docking molecular, nos quais a presença de uma interação local desfavorável não necessariamente inviabiliza o reconhecimento molecular do ligante, desde que o conjunto global de contatos previstos com o sítio de ligação permaneça favorável. Nesse sentido, o melhor desempenho do ligante 2 pode estar relacionado à sua maior complementaridade geométrica e química com a cavidade da proteína, permitindo uma acomodação espacial mais eficiente no modelo computacional adotado (Wallerstein *et al*., 2021).

Além disso, diferenças na flexibilidade conformacional e na distribuição dos grupos funcionais podem ter contribuído para a variação observada entre os ligantes, uma vez que moléculas com maior capacidade de adaptação espacial tendem a explorar de forma mais ampla o volume do pocket e a estabelecer um conjunto interacional mais favorável (Winkler, 2020; Gimeno *et al*., 2019). Assim, embora a interação desfavorável com o resíduo CYS32 represente um ponto de fragilidade no perfil interacional do ligante 2, o conjunto das demais interações previstas e seu posicionamento no sítio ativo sugerem um desempenho comparativamente superior no sistema analisado.

Por fim, a análise espacial comparativa (**figura 5**) reforça essa interpretação, demonstrando que o ligante 2 (em amarelo) apresenta acomodação mais profunda na cavidade enzimática, enquanto o ligante cocristalizado (em vermelho) exibe posicionamento mais superficial. Esse padrão sugere maior ocupação do pocket pelo ligante 2 e oferece suporte estrutural para o escore de afinidade mais favorável observado nesse sistema.

Figura 5 – Mapa de superfície do complexo entre ligantes e proteína-alvo (3LN1). Ligante cocristalizado (vermelho). Ligante 2 (amarelo)



Fonte: autoria própria (2026)

Esses resultados fornecem insights valiosos sobre os princípios que regem a afinidade molecular e destacam a necessidade de considerar tanto interações favoráveis quanto desfavoráveis no processo de design racional de fármacos. Embora este estudo tenha sido conduzido utilizando modelos computacionais, experimentos adicionais, como ensaios de atividade enzimática e testes de afinidade *in vitro*, são necessários para validar nossas conclusões e avançar no desenvolvimento dessas moléculas como agentes terapêuticos potenciais. Estudos de dinâmica molecular podem fornecer estimativas mais confiáveis para tais energias em estudos posteriores, além de mais detalhes de como ocorrem a formação dessas interações.

Embora os resultados de ancoragem molecular tenham evidenciado afinidades favoráveis e perfis interacionais promissores para os compostos derivados de *A. oleracea*, a seleção racional de candidatos bioativos não deve se restringir exclusivamente aos valores de energia de ligação estimada ou ao número de interações estabelecidas com os resíduos do sítio ativo. Em estudos de prospecção molecular, torna-se igualmente relevante considerar parâmetros associados ao comportamento farmacocinético e à segurança toxicológica dos compostos, uma vez que moléculas com elevada afinidade molecular nem sempre apresentam características adequadas para prosseguimento em etapas posteriores do desenvolvimento. Nesse contexto, os cinco ligantes de melhor desempenho nos estudos de docking foram adicionalmente avaliados quanto a propriedades preditivas de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade, permitindo uma interpretação mais integrada do seu potencial bioativo.

A análise conjunta dos ligantes selecionados revelou um perfil compatível com compostos polifenólicos glicosilados, caracterizados por elevada polaridade estrutural, boa solubilidade aquosa e, em alguns casos, limitações importantes relacionadas à absorção oral e à permeabilidade de membranas biológicas. Esse comportamento era esperado, considerando-se a presença de múltiplos grupos hidroxila e açúcares em partes significativas das moléculas selecionadas, o que tende a aumentar a capacidade de interação em meio aquoso, porém, reduz a difusão passiva através de membranas lipídicas. Os principais parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos preditivos dos ligantes selecionados estão apresentados na **tabela 5**.

Revista sítio novo
Instituto Federal do Tocantins

Tabela 5 – Parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos preditivos dos ligantes selecionados de *A. oleracea*. MW: massa molecular; TPSA: área de superfície polar topológica; LogP: lipofilicidade; logS: logaritmo da solubilidade aquosa predita; GI abs.: absorção gastrointestinal; BBB: permeação da barreira hematoencefálica; P-gp: substrato da P-glicoproteína; hERG: risco cardiotóxico preditivo; DILI: hepatotoxicidade predita; Ames: mutagenicidade predita

Parâmetros/ Ligantes	Ligante 1	Ligante 2	Ligante 3	Ligante 4	Ligante 5
MW (g/mol)	610,52	578,52	578,52	432,38	464,38
TPSA (Å²)	269,4	229	229	170,1	210,5
LogP	-1,3	-0,4	-0,7	0,55	-0,3
logS	-2,4	-2,6	-3	-3,7	-3
Solubilidade	Solúvel	Solúvel	Solubilidade intermediária	Solubilidade intermediária	Solúvel
GI abs.	Baixa	Baixa	Baixa	Baixa	Baixa
BBB	Não	Não	Não	Não	Não
P-gp	Sim	Sim	Sim	Sim	Não
Lipinski (viol.)	3	3	3	1	2
Biodisponibilidade Score	0,17	0,17	0,17	0,55	0,17
hERG (1 μM)	0,07	0,03	0,03	0,01	0,04
DILI	0,42	0,41	0,34	0,18	0,2
Ames	0,31	0,15	0,17	0,3	0,46

Fonte: autoria própria (2026)

A interpretação dos descritores farmacocinéticos e toxicológicos foi realizada à luz de critérios clássicos de triagem de compostos bioativos. Em termos de oralidade e drug-likeness, compostos com massa molecular inferior a 500 g/mol, lipofilicidade moderada e menor polaridade tendem a apresentar maior probabilidade de absorção e permeação biológica (Lipinski *et al.*, 2001). De modo semelhante, valores elevados de área de superfície polar topológica (TPSA) geralmente estão associados à menor permeabilidade intestinal, sendo frequentemente relatado que compostos com TPSA ≤ 140 Å² apresentam maior probabilidade de absorção oral favorável (Veber *et al.*, 2002). Nesse contexto, os elevados valores de TPSA observados para os ligantes 1, 2, 3 e 5 sugerem limitação importante de permeabilidade, enquanto o ligante 4, embora ainda acima da faixa considerada ideal, apresentou o perfil comparativamente mais equilibrado.

A solubilidade aquosa predita (logS) também foi considerada na análise, uma vez que esse parâmetro influencia diretamente a dissolução do composto em meio biológico e, consequentemente, sua disponibilidade para absorção. No presente conjunto, os ligantes apresentaram, em geral, solubilidade aquosa favorável ou intermediária, indicando que a principal limitação farmacocinética observada não decorre de baixa dissolução, mas, sim, de restrições de permeabilidade e transporte através de membranas (Lipinski *et al.*, 2001; Daina, Michielin, Zoete, 2017). Esse comportamento é coerente com a natureza estrutural dos compostos analisados, ricos em grupos hidroxila e unidades glicosídicas.

Outro parâmetro relevante foi o Bioavailability Score, calculado pela plataforma SwissADME como uma estimativa probabilística da chance de o composto apresentar biodisponibilidade oral mínima detectável ou permeabilidade mensurável (Daina; Michielin; Zoete, 2017). Nesse contexto, o valor de 0,55, observado para o ligante 4, sugere um perfil comparativamente mais favorável que os valores de 0,17 observados para os demais ligantes, reforçando sua priorização sob a perspectiva biofarmacêutica. É importante destacar, contudo, que esse escore não representa biodisponibilidade absoluta, mas, sim, um indicador preliminar de viabilidade oral relativa, devendo ser interpretado de forma comparativa, e não como critério isolado de decisão.

Em relação ao transporte, a condição de substrato da P-glicoproteína (P-gp) foi considerada um fator potencialmente limitante para a biodisponibilidade oral, uma vez que compostos reconhecidos por esse transportador podem sofrer efluxo intestinal e redução da retenção intracelular (Fromm, 2000). No entanto, esse parâmetro foi interpretado com cautela, pois ser substrato de P-gp não inviabiliza, por si só, a aplicabilidade farmacológica do composto, devendo ser analisado em conjunto com os demais descritores. Nesse sentido, o fato de o ligante 5 não ter sido predito como substrato de P-gp representa uma vantagem relativa dentro do conjunto avaliado.

Quanto à distribuição, os ligantes apresentaram, em geral, baixa probabilidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BBB), indicando reduzida distribuição ao sistema nervoso central. Esse aspecto pode ser considerado favorável em aplicações não direcionadas ao SNC, uma vez que reduz a probabilidade de efeitos centrais indesejados. Já em relação ao metabolismo, os compostos apresentaram pouca tendência de inibição das principais isoformas do citocromo P450, incluindo CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4, sugerindo baixo potencial de interações metabólicas, aspecto frequentemente considerado favorável em etapas iniciais de triagem de candidatos bioativos (Daina, Michielin, Zoete, 2017; Gu *et al.*, 2024).

Do ponto de vista toxicológico, a predição do teste de Ames foi utilizada como triagem inicial de potencial mutagênico, uma vez que esse ensaio é amplamente reconhecido como ferramenta clássica para identificação preliminar de compostos com risco genotóxico (Zeiger, 2019; Vijay, Ramesh, Durgadevi, 2018). Dessa forma, valores comparativamente menores foram interpretados como mais favoráveis no presente estudo, sugerindo menor probabilidade relativa de mutagenicidade. Ainda assim, ressalta-se que a predição *in silico* do Ames deve ser entendida como indicador exploratório, sendo insuficiente, isoladamente, para definir segurança genotóxica, a qual depende de validação experimental posterior.

De maneira análoga, os parâmetros de hERG e DILI foram empregados como indicadores preditivos preliminares de cardiotoxicidade e hepatotoxicidade, respectivamente. A inibição do canal hERG é amplamente reconhecida como um dos principais marcadores preditivos de risco cardiotóxico em desenvolvimento de fármacos (Creanza *et al.*, 2022), enquanto DILI constitui um dos desfechos

toxicológicos mais relevantes em triagem pré-clínica (Hosack *et al.*, 2023). Nesse sentido, menores probabilidades preditas foram interpretadas como mais favoráveis para continuidade dos estudos. Assim, a priorização do ligante 4 sob a perspectiva integrada foi sustentada não por um único descritor isolado, mas pela combinação de menor número de violações de Lipinski, maior Bioavailability Score, menor risco predito de hERG, menor valor de DILI e perfil global mais equilibrado entre os compostos avaliados.

A síntese comparativa entre o desempenho em docking molecular e os parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos preditivos está apresentada na **tabela 6**, a qual permite uma visualização integrada da hierarquização dos compostos selecionados.

Tabela 6 - Comparação integrada entre desempenho em docking molecular, propriedades farmacocinéticas e toxicidade preditiva dos ligantes selecionados de *A. oleracea*

Ligante	Melhor escore de docking (kcal/mol)	Principal alvo de maior afinidade	Perfil farmacocinético	Perfil toxicológico	Interpretação global
Ligante 1	-9,555	4AJW	Desfavorável (alta massa molecular e elevada polaridade)	Moderadamente favorável	Bom reconhecimento molecular, porém, limitado farmacocineticamente
Ligante 2	**-10,800**	**3LN1**	Desfavorável a moderado	Favorável	**Melhor candidato em docking e interações proteína–ligante**
Ligante 3	-9,395	4AJW	Moderadamente desfavorável	Favorável	Candidato intermediário
Ligante 4	-8,298	4AJW	**Mais favorável e equilibrado**	**Mais favorável**	**Melhor candidato considerando viabilidade global**
Ligante 5	-8,635	3LN1	Moderadamente favorável	Favorável	Candidato secundário promissor

Fonte: autoria própria (2026)

A análise integrada dos resultados permite propor dois eixos principais de priorização entre os compostos avaliados. O primeiro eixo corresponde ao potencial de reconhecimento molecular, no qual o ligante 2 se destacou como o principal candidato, em razão de seu desempenho superior nos cálculos de docking e da consistência de suas interações previstas com os diferentes alvos moleculares. O segundo eixo corresponde à viabilidade farmacêutica preliminar, no qual o ligante 4 se mostrou mais promissor por apresentar um perfil farmacocinético e toxicológico comparativamente mais favorável.

Essa distinção é particularmente relevante, pois demonstra que a triagem *in silico* de compostos naturais se torna mais robusta quando baseada em abordagens integradas, em vez de depender exclusivamente de escores de docking. Dessa forma, os resultados obtidos não apenas ampliam o conhecimento sobre o potencial molecular de metabólitos de *A. oleracea*, mas também fornecem critérios mais consistentes para a priorização racional de candidatos bioativos em etapas futuras de validação experimental.

Apesar dos resultados promissores obtidos, este estudo apresenta limitações inerentes à abordagem empregada. O docking molecular fornece estimativas comparativas de reconhecimento molecular e afinidade de ligação, mas não

contempla integralmente a flexibilidade conformacional das proteínas, efeitos explícitos do solvente ou a estabilidade temporal dos complexos formados. Além disso, as predições farmacocinéticas e toxicológicas realizadas são baseadas em modelos computacionais e devem ser interpretadas como triagens preliminares. Dessa forma, os achados aqui apresentados devem ser considerados como uma etapa inicial de priorização molecular, demandando validação experimental complementar.

Considerações finais

Os resultados obtidos neste estudo demonstram que os metabólitos de *Acmella oleracea* apresentam potencial *in silico* relevante para interação com alvos moleculares associados à carcinogênese, reforçando o valor dessa espécie como fonte promissora de compostos bioativos de interesse farmacológico. A abordagem empregada permitiu identificar perfis distintos de priorização entre os compostos avaliados, evidenciando a importância de integrar diferentes critérios computacionais na seleção racional de candidatos.

No contexto dos cálculos de docking molecular, o ligante 2 destacou-se por apresentar os melhores valores de energia estimada de ligação e um perfil interacional consistente frente aos diferentes alvos analisados, sugerindo elevada plausibilidade de reconhecimento molecular. Por outro lado, a avaliação preditiva de propriedades farmacocinéticas e toxicológicas indicou que o ligante 4 apresentou o perfil mais equilibrado sob a perspectiva de biodisponibilidade, permeabilidade e segurança preditiva, evidenciando que o composto de melhor escore de docking nem sempre corresponde ao candidato mais promissor sob o ponto de vista farmacêutico.

Dessa forma, os achados deste trabalho reforçam que a triagem *in silico* de metabólitos naturais se torna mais robusta quando baseada em uma abordagem integrada, combinando reconhecimento molecular com parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos preditivos. Além de ampliar o conhecimento sobre o potencial molecular de compostos derivados de *A. oleracea*, o presente estudo fornece subsídios para a priorização racional de candidatos bioativos em etapas futuras de investigação.

Por fim, destaca-se que os resultados aqui apresentados devem ser interpretados como uma etapa inicial de prospecção molecular, sendo necessária a realização de estudos experimentais complementares, incluindo ensaios *in vitro*, avaliações mecanísticas e, idealmente, abordagens adicionais de modelagem molecular, a fim de confirmar o potencial biológico dos compostos identificados.

Referências

AGU, P. C.; AFIUKWA, C. A.; ORJI, O. U.; EZEH, E. M.; OFOKE, I. H.; OGBU, C. O.; UGWUJA, E. I.; AJA, P. M. Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. **Scientific Reports**, [*s. l.*], v. 13, art. 13398, 2023. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2.

AKTAR, M. A. *et al.* Pharmacological and phytochemical review of *Acmella oleracea*: a comprehensive analysis of its therapeutic potential. **Discover Applied Sciences**, v. 6, n. 1, p. 412, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s42452-024-06108-5.

APLIN, C. *et al.* Evolving experimental techniques for structure-based drug design. **Journal of Physical Chemistry B**, Washington, v. 126, n. 35, p. 6599-6607, 2022. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.2c04344.

AZAD, I. *et al.* Updates on drug designing approach through computational strategies: a review. **Future Science OA**, Londres, v. 9, n. 5, 2023. DOI: https://doi.org/10.2144/fsoa-2022-0085.

BELLUMORI, M. *et al. Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen: alkylamides and phenolic compounds in aerial parts and roots of in vitro seedlings. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, [*s. l.*], v. 220, art. 114991, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114991.

BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, Hoboken, v. 74, n. 3, p. 229-263, 2024. DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21834.

BUCKLEY, M. E.; NDUKWE, A. R. N.; NAIR, P. C.; RANA, S.; FAIRFULL-SMITH, K. E.; GANDHI, N. S. Comparative assessment of docking programs for docking and virtual screening of ribosomal oxazolidinone antibacterial agents. **Antibiotics**, v. 12, art. 463, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/antibiotics12030463.

CHEN, H. *et al.* Structure-based design of anticancer drugs based on β-elemene: research foundations and development potential. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, Amsterdã, 2025. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jpha.2025.101325.

CREANZA, T. M. *et al.* Structure-based prediction of hERG-related cardiotoxicity. **Journal of Chemical Information and Modeling**, [*s. l.*], v. 62, n. 18, p. 4390-4403, 2022. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00744.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, [*s. l.*], v. 7, n. 1, p. 42717, 2017. DOI: https://doi.org/10.1038/srep42717.

FROMM, M. F. P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [*s. l.*], v. 38, n. 2, p. 69-74, 2000. DOI: https://doi.org/10.5414/cpp38069.

GIMENO, A. *et al.* Minimizing the entropy penalty for ligand binding: lessons from the molecular recognition of the histo blood-group antigens by human Galectin-3. **Angewandte Chemie International Edition**, Weinheim, v. 58, n. 22, p. 7268-7272, 2019. DOI: https://doi.org/10.1002/anie.201900723.

GU, Y. *et al.* admetSAR3.0: a comprehensive platform for exploration, prediction and optimization of chemical ADMET properties. **Nucleic Acids Research**, [*s. l.*], v. 52, n. W1, p. W432-W438, 2024. DOI: https://doi.org/10.1093/nar/gkae298.

GUARNÉ, A.; JUNOP, M. S.; YANG, W. Structure and function of the N-terminal 40 kDa fragment of human PMS2: a monomeric GHL ATPase. **The EMBO Journal**, Oxford, v. 20, n. 19, p. 5521-5531, 2001. DOI: https://doi.org/10.1093/emboj/20.19.5521.

HOSACK, T. *et al.* Drug-induced liver injury: a comprehensive review. **Pharmaceuticals**, [*s. l.*], v. 16, n. 5, p. 689, 2023. DOI: https://doi.org/10.1177/17562848231163410.

JERÔNIMO, L. B. *et al. Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen essential oils: chemical composition, antioxidant, and cytotoxic activities. **Biochemical Systematics and Ecology**, [*s. l.*], v. 112, art. 104775, 2024. DOI: 10.1016/j.bse.2023.104775.

JIN, K.; QIAN, C.; LIN, J.; LIU, B. Cyclooxygenase-2–Prostaglandin E2 pathway: a key player in tumor-associated immune cells. **Frontiers in Oncology**, Lausanne, v. 13, p. 1099811, 2023. DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1099811.

LEE, B.-W. Botany, ethnopharmacology, phytochemistry, and biological activities of *Acmella oleracea*: a comprehensive review. **Molecules**, [*s. l.*], v. 31, n. 4, art. 677, 2026. DOI: 10.3390/molecules31040677.

LI, H. *et al.* Targeting PI3K family with small-molecule inhibitors in cancer therapy: current clinical status and future directions. **Molecular Cancer**, Londres, v. 23, n. 1, 2024. DOI: https://doi.org/10.1186/s12943-024-02072-1.

LIPINSKI, C. A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [*s. l.*], v. 46, n. 1-3, p. 3-26, 2001. DOI: https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0.

MA, Z.; AJIBADE, A.; ZOU, X. Docking strategies for predicting protein-ligand interactions and their application to structure-based drug design. **Communications in Information and Systems**, v. 24, n. 3, p. 199-230, 2024. DOI: https://doi.org/10.4310/cis.241021221101.

MARTIS, E. A. F.; TÉLETCHÉA, S. Ten quick tips to perform meaningful and reproducible molecular docking calculations. **PLoS Computational Biology**, v. 21, n. 5, p. e1013030, 2025. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1013030.

MILLER, E. B. *et al.* Enabling structure-based drug discovery utilizing predicted models. **Cell**, Cambridge, v. 187, n. 3, p. 521-525, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.12.034.

MIRANDA-FILHO, A. *et al.* The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. **International Journal of Cancer**, Hoboken, v. 156, n. 7, 2024. DOI: https://doi.org/10.1002/ijc.35278.

NASCIMENTO, L. E. S. *et al.* Phytochemical profile of different anatomical parts of jambu (*Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen): a comparison between hydroponic and

conventional cultivation using PCA and cluster analysis. **Food Chemistry**, [*s. l.*], v. 327, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127393.

ONUFRIEV, A. V.; ALEXOV, E. Protonation and pK changes in protein-ligand binding. **Quarterly Reviews of Biophysics**, [*s. l.*], v. 46, n. 2, p. 181-209, 2013. DOI: 10.1017/S0033583513000024.

PATIL, P. A.; KUMBHAR, B. V. Structure based drug design and machine learning approaches for identifying natural inhibitors against the human αβIII tubulin isotype. **Scientific Reports**, Londres, v. 15, n. 1, 2025. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-025-17708-5.

PINHEIRO, M. S. da S.; MOYSÉS, D. A.; GALUCIO, N. C. R.; SANTOS, W. O.; PINA, J. R. S.; OLIVEIRA, L. C.; SILVA, S. Y. S.; SILVA, S. da C.; FRAZÃO, N. F.; MARINHO, P. S. B.; NOVAIS, A. L. F.; KHAYAT, A. S.; MARINHO, A. M. do R. Cytotoxic and molecular evaluation of spilanthol obtained from *Acmella oleracea* (L.) R.K. Jansen (jambu) in human gastric cancer cells. **Natural Product Research**, [*s. l.*], v. 38, n. 10, p. 1806-1811, 2024. DOI: 10.1080/14786419.2023.2222220.

RAMÍREZ, D.; CABALLERO, J. Is it reliable to take the molecular docking top scoring position as the best solution without considering available structural data? **Molecules**, Basel, v. 23, n. 5, p. 1038, 2018. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules23051038.

SHAMSIAN, S.; SOKOUTI, B.; DASTMALCHI, S. Benchmarking different docking protocols for predicting the binding poses of ligands complexed with cyclooxygenase enzymes. **BioImpacts**, Tabriz, v. 14, p. 29955, 2023. DOI: https://doi.org/10.34172/bi.2023.29955.

SILVA, R. C. da; SALLET, L. A. P.; SOUSA, K. P. de. Efeitos da amora (*Morus* spp.) no controle dos sintomas da menopausa: uma revisão integrativa. **Revista Sítio Novo**, Palmas, v. 9, p. e1687, 2025. DOI: https://doi.org/10.47236/2594-7036.2025.v9.1687.

SILVEIRA, G. E.; BARROSO, M. A. de S. *Upcycling* de subprodutos da agroindústria da Amazônia e do Cerrado: microrrevisão de tecnologias e impactos socioeconômicos. **Revista Sítio Novo**, Palmas, v. 10, p. e1896, 2026. DOI: https://doi.org/10.47236/2594-7036.2026.v10.1896.

SUNG, H. *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, Hoboken, v. 71, n. 3, p. 209-249, 2021. DOI: https://doi.org/10.3322/caac.21660.

TROTT, O.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, [*s. l.*], v. 31, n. 2, p. 455-461, 2010. DOI: https://doi.org/10.1002/jcc.21334.

TRUONG, N. T. H. *et al.* Effects of chemotherapy agents on circulating leukocyte populations: potential implications for the success of CAR-T cell therapies. **Cancers**, Basel, v. 13, n. 9, p. 2225, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers13092225.

VEBER, D. F. *et al.* Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, [*s. l.*], v. 45, n. 12, p. 2615-2623, 2002. DOI: https://doi.org/10.1021/jm020017n.

VIJAY, U.; RAMESH, M.; DURGADEVI, R. Microbial mutagenicity assay: Ames test. **Bio-protocol**, [*s. l.*], v. 8, n. 17, e2997, 2018. DOI: 10.21769/BioProtoc.2763.

VITTORIO, S. *et al.* Addressing docking pose selection with structure-based deep learning: recent advances, challenges and opportunities. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 23, p. 2141-2151, 2024. DOI: https://doi.org/10.1016/j.csbj.2024.05.024.

WALLERSTEIN, J. *et al.* Entropy-entropy compensation between the protein, ligand, and solvent degrees of freedom fine-tunes affinity in ligand binding to Galectin-3C. **JACS Au**, Washington, v. 1, n. 4, p. 484-500, 2021. DOI: https://doi.org/10.1021/jacsau.0c00094.

WINKLER, D. A. Ligand entropy is hard but should not be ignored. **Journal of Chemical Information and Modeling**, Washington, v. 60, n. 10, p. 4421-4423, 2020. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c01146.

YANG, C.; CHEN, E. A.; ZHANG, Y. Protein-ligand docking in the machine-learning era. **Molecules**, Basel, v. 27, n. 14, p. 4568, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules27144568.

ZEIGER, E. The Ames test and the regulation of chemicals. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, [*s. l.*], v. 841, p. 43-48, 2019. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2019.05.007.

Agradecimentos

À FAPT e ao IFTO pelo fomento e apoio para a execução do projeto que possibilitou a realização desta pesquisa.

Informações complementares

Descrição	Declaração
Financiamento	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Tocantins (FAPT) e Instituto Federal do Tocantins (IFTO).
Aprovação ética	Não se aplica.
Conflito de interesses	Não há.
Disponibilidade dos dados de pesquisa subjacentes	Este trabalho complementa o preprint disponibilizado em evento científico realizado pelo IFTO. Aqui são apresentados dados adicionais e completos, além de referenciais atualizados. Link: https://www.even3.com.br/anais/identidade-ifto-2024/915258-estudo-in-silico-aplicado-ao-

		desenvolvimento-de-farmacos-derivados-da-acmella-oleracea-para-o-tratamento-de-cance/.
Uso de Inteligência Artificial		Sim. Ferramentas de Inteligência Artificial foram utilizadas de forma pontual e assistida, exclusivamente para apoio linguístico, incluindo revisão gramatical e aprimoramento da clareza textual. Não houve geração autônoma de conteúdo científico. Todo o conteúdo do manuscrito é de autoria dos pesquisadores, que mantiveram controle integral sobre a versão final do texto.
CrediT	Vitória Ramos de Moura Santos	Funções: conceitualização, análise formal, metodologia, programas, escrita – rascunho original.
	Tiago dos Reis Almeida	Funções: conceitualização, análise formal, metodologia, supervisão, escrita – revisão e edição.
	Luana Priscilla Rodrigues Macedo	Funções: análise formal, supervisão, escrita – revisão e edição.
	Ana Lívia Ferreira dos Santos	Funções: análise formal, supervisão, escrita – revisão e edição.

Avaliadores: Dr. Marcelo Oliveira Santiago* (Universidade Federal do Cariri. Ceará, Brasil).
O avaliador “C” optou pela avaliação fechada e pelo anonimato.
Revisora do texto em português: Jéssica Rejane Lima.
Revisora do texto em inglês: Patrícia Luciano de Farias Teixeira Vidal.
Revisora do texto em espanhol: Jéssica Rejane Lima.

Como citar (ABNT):
ANTOS, Vitória Ramos de Moura; ALMEIDA, Tiago dos Reis Almeida; MACEDO, Luana Priscilla Rodrigues; SANTOS, Ana Lívia Ferreira dos. Análise computacional de interações proteína–ligante envolvendo compostos de Acmella oleracea (L.) R.K. Jansen com relevância antitumoral. **Revista Sítio Novo**, Palmas, v. 10, p. e2016, 2026. DOI: 10.47236/2594-7036.2026.v10.2016. Disponível em: https://sitionovo.ifto.edu.br/index.php/sitionovo/article/view/2016.

* Optou pela avaliação aberta e autorizou a divulgação da identidade no trabalho publicado e do parecer na página da Revista.