



PROSPECÇÃO DE BIOATIVIDADE GERAL IN SILICO: TRIAGEM VIRTUAL E DOCKING MOLECULAR DE ALCALÓIDES ISOQUINOLÍNI

*Yanne Cristina Dos Santos¹, Amanda Natália Gomes de Souza da Silva², Ericka Thamilly Queiroz de Lima³, Ana Caroline A. D. da Silva⁴, Nicanor Tiago Bueno Antunes⁵
Escola SESI Dra. Emina Barbosa Mustafa, Manaus – AM*

Palavras-Chave: Atividade biológica; modelagem molecular; propriedades moleculares.

Introdução

Entre os produtos naturais, os alcaloides destacam-se pela elevada diversidade estrutural e pelo amplo espectro de atividades biológicas, incluindo ações antimicrobiana, antitumoral, anti-inflamatória, neuroprotetora e antidiabética (NEWMAN; CRAGG, 2020; DEWICK, 2009). Os alcaloides isoquinolínicos representam uma importante classe de metabólitos secundários produzidos principalmente por espécies das famílias Papaveraceae, Berberidaceae, Menispermaceae e Ranunculaceae. Diversos representantes dessa classe já demonstraram potencial terapêutico em doenças neurodegenerativas, câncer, diabetes mellitus e infecções, tornando-os candidatos promissores para programas de prospecção de novos fármacos (HAGEL; FACCHINI, 2013; ZHANG et al., 2021).

O avanço das metodologias computacionais permitiu incorporar técnicas de triagem virtual e docking molecular às etapas iniciais da descoberta de fármacos. Essas ferramentas possibilitam avaliar rapidamente centenas de moléculas frente a diferentes alvos biológicos, estimando afinidades de ligação e identificando interações moleculares capazes de priorizar compostos para validação experimental. Além de reduzir custos e tempo de desenvolvimento, a abordagem in silico aumenta a eficiência na seleção de candidatos bioativos, especialmente quando aplicada a grandes bibliotecas de produtos naturais (KITCHEN et al., 2004; TROTT; OLSON, 2010). Tendo como objetivo realizar a prospecção in silico da biatividade de alcaloides isoquinolínicos por meio de triagem virtual e docking molecular, avaliando sua afinidade frente aos alvos acetilcolinesterase (AChE), dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), topoisomerase I humana e tubulina, visando identificar compostos promissores, caracterizar suas interações moleculares e priorizar candidatos para futuras investigações experimentais no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.

Material e Métodos

Foi conduzido um estudo computacional de triagem virtual e docking molecular utilizando alcaloides isoquinolínicos obtidos da base de dados PubChem. Inicialmente, foi realizada a busca pelo termo isoquinoline alkaloids, resultando em 386 compostos. As estruturas químicas



foram submetidas à curadoria, remoção de sais e padronização estrutural, seguida da geração de conformações tridimensionais utilizando o algoritmo ETKDGv3 implementado na biblioteca RDKit, com otimização geométrica pelo campo de força MMFF94.

Os ligantes preparados foram convertidos para o formato compatível com o AutoDock Vina e submetidos ao docking molecular contra quatro alvos biológicos obtidos do Protein Data Bank (PDB): acetilcolinesterase (AChE – 1EVE), dipeptidil peptidase-4 (DPP-4 – 1X70), topoisomerase I humana (1T8I) e tubulina (1SA0). As simulações de docking foram executadas utilizando o AutoDock Vina, sendo a afinidade de ligação expressa em kcal/mol.

Os melhores complexos obtidos para cada alvo foram analisados quanto às interações ligante–receptor, considerando ligações de hidrogênio e contatos hidrofóbicos entre resíduos da proteína e os ligantes. Adicionalmente, foi realizada análise de similaridade estrutural por fingerprints moleculares (Morgan/ECFP4) e agrupamento hierárquico utilizando a distância de Tanimoto.

Para investigar a relação entre propriedades moleculares e afinidade de ligação, foi desenvolvido um modelo preditivo baseado no algoritmo Random Forest, empregando descritores moleculares calculados a partir das estruturas químicas, incluindo peso molecular, LogP, área de superfície polar topológica (TPSA), número de doadores e aceptores de ligações de hidrogênio e número de ligações rotacionáveis. O desempenho do modelo foi avaliado por validação cruzada de cinco dobras, utilizando os coeficientes de determinação (R^2), erro absoluto médio (MAE) e correlação de Spearman.

Resultados e Discussão

A biblioteca molecular utilizada foi composta por 383 compostos obtidos a partir de uma busca no PubChem, os quais foram submetidos à triagem virtual contra quatro alvos farmacológicos relacionados a doenças neurodegenerativas, diabetes mellitus e câncer: acetilcolinesterase (AChE), dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), topoisomerase I humana e tubulina. Das 1.532 combinações ligante–receptor avaliadas, 98,4% produziram resultados válidos, demonstrando elevada robustez do protocolo computacional empregado e possibilitando a comparação sistemática das afinidades entre diferentes classes estruturais de alcaloides e compostos relacionados.

Tabela 1 – Resumo da triagem virtual multi-alvo.

Alvo	Melhor afinidade (kcal/mol)	Afinidade média (kcal/mol)	Dockings válidos
AChE	-13,91	-9,84	98,4%
DPP-4	-11,05	-7,68	98,4%
Topoisomerase I	-12,19	-8,59	98,4%
Tubulina	-13,82	-9,10	98,4%

As energias de ligação indicaram elevada capacidade de interação molecular, principalmente para AChE e tubulina, cujos melhores complexos apresentaram afinidades



inferiores a -13 kcal/mol. Embora todos os alvos tenham identificado compostos promissores, observou-se que a afinidade variou consideravelmente entre moléculas estruturalmente semelhantes, sugerindo que pequenas modificações químicas, como o padrão de metoxilação, a presença de grupos metilenodióxi e a natureza do átomo de nitrogênio, exercem influência significativa sobre o reconhecimento molecular.

A análise comparativa da biblioteca revelou ainda a presença de candidatos com perfil multi-alvo, capazes de apresentar elevada afinidade frente a mais de uma proteína. Esse resultado reforça o potencial farmacológico da biblioteca estudada, uma vez que moléculas capazes de modular múltiplas vias biológicas são consideradas particularmente promissoras para doenças complexas, como câncer e enfermidades neurodegenerativas.

TABELA 2 – PRINCIPAIS CLASSES ESTRUTURAIS IDENTIFICADAS ENTRE OS CANDIDATOS MAIS PROMISSORES.

Classe estrutural	Características observadas	Principais alvos
Benzofenantridinas	Estruturas planas e rígidas, com elevada complementaridade molecular	Tubulina, AChE
Protoberberinas	Afinidades elevadas e perfil consistente entre diferentes proteínas	AChE
Benzilisoquinolinas	Afinidade intermediária e maior flexibilidade conformacional	DPP-4
Aporfinas	Potencial de interação com múltiplos alvos	Topoisomerase I, DPP-4

Complementando a triagem virtual, foi desenvolvido um modelo preditivo utilizando Random Forest para investigar a relação entre descritores moleculares globais e as afinidades obtidas por docking. O modelo apresentou melhor desempenho para Topoisomerase I ($R^2 = 0,75$) e DPP-4 ($R^2 = 0,69$), enquanto AChE apresentou menor capacidade preditiva, indicando que propriedades globais da molécula são insuficientes para explicar completamente sua interação com esse alvo. Esses resultados demonstram que abordagens de aprendizado de máquina podem complementar a triagem virtual, permitindo identificar tendências estruturais e priorizar compostos para validação experimental.

Em conjunto, os resultados demonstram que a estratégia integrada de triagem virtual, docking molecular e aprendizado de máquina permitiu identificar candidatos com elevado potencial farmacológico, além de evidenciar tendências de relação estrutura–atividade que podem orientar estudos futuros de otimização molecular e validação experimental.

Conclusões

A estratégia integrada de triagem virtual, docking molecular e aprendizado de máquina mostrou-se eficiente para a prospecção *in silico* de compostos com potencial bioativo. Os resultados permitiram identificar candidatos promissores com afinidade frente a diferentes alvos farmacológicos e evidenciar tendências de relação estrutura–atividade, fornecendo subsídios para futuras etapas de validação experimental e desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.

Referências

DEWICK, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. 3. ed. Chichester: John Wiley & Sons,



2009.

HAGEL, J. M.; FACCHINI, P. J. Benzyloquinoline alkaloid metabolism: a century of discovery and a brave new world. *Plant and Cell Physiology*, v. 54, n. 5, p. 647–672, 2013.

KITCHEN, D. B.; DECORNEZ, H.; FURR, J. R.; BAJORATH, J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 3, n. 11, p. 935–949, 2004.

LANDRUM, G. *RDKit: Open-source cheminformatics software*. Disponível em: <https://www.rdkit.org>. Acesso em: 14 jul. 2026.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 1981 to 2019. *Journal of Natural Products*, v. 83, n. 3, p. 770–803, 2020.

KIM, S.; CHEN, J.; CHENG, T. et al. PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Research*, v. 49, n. D1, p. D1388–D1395, 2021.

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*, v. 31, n. 2, p. 455–461, 2010.

ZHANG, Y.; WANG, C.; LI, X. et al. Isoquinoline alkaloids and their biological activities: an updated review. *Phytochemistry Reviews*, v. 20, p. 1063–1099, 2021.