



BIOQUIMIOINFORMÁTICA APLICADA A SELEÇÃO DE DERIVADOS PIPERIDÍNICOS COM POTENCIAL ATIVIDADE REPELENTE CONTRA *Aedes aegypti* (DIPTERA: CULICIDEA)

Romeu D. Ferreira^{1,2}; Isabella M.C. Brito^{2,3}; Cleydson B. R. Santos^{1,2,3}.

1 Programa de Pós-Graduação em Química Medicinal e Modelagem Molecular (PPGQMMM) – Universidade Federal do Pará (UFPA) Rua Augusto Corrêa, 01- Campus Guamá, 66075.110, Belém, Pará, Brasil.

2 Laboratório de Modelagem e Química Computacional, Universidade Federal do Amapá (UNIFAP), Rodovia Josmar Chaves Pinto - KM 02, 68903-419, Macapá – Amapá, Brasil.

3 Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas –UNIFAP, Macapá – Amapá, Brasil.

Autor correspondente: romeuoficial2001@gmail.com

Palavras-Chave: Bioquimioinformática, Repelência, Quimiorecepção.

Introdução

O *Aedes aegypti* é o principal vetor de arboviroses de grande impacto em saúde pública, como a dengue, cuja disseminação global impõe severos desafios socioeconômicos e sanitários. Medidas de controle vetorial historicamente são baseadas no controle químico, contudo, a pressão seletiva decorrente do uso intensivo de inseticidas convencionais induziu o surgimento de populações resistentes, demandando a busca por novos agentes bioativos dotados de mecanismos de ação alternativos (VIDAL-ALBALAT et al., 2023). Nesse cenário, o desenvolvimento de substâncias repelentes desponta como uma estratégia preventiva de alta eficácia ao mimetizar barreiras quimiossensoriais que impedem o contato entre o vetor e o hospedeiro humano.

O sistema olfativo de insetos representa um dos alvos biológicos mais promissores para o design de novos repelentes. Entre os componentes moleculares envolvidos na quimiorecepção, o sistema olfativo desempenha um papel importante no comportamento do *A. aegypti*, pois permite a seleção de hospedeiros e sítios de oviposição pelas fêmeas (LEITE et al., 2009). Nesse contexto, as proteínas de ligação de odorantes (OBPs) exercem papel essencial como o primeiro filtro de sensibilidade e seleção de odores no sistema olfativo dos insetos. Dentre as 66 OBPs identificadas no genoma do vetor, a OBP1 destaca-se por ser a mais expressa nas antenas de mosquitos fêmeas, sendo o principal alvo para explicar o comportamento de seleção do hospedeiro (OLIFERENKO et al., 2013). Paralelamente, a proteína AegOBP22, expressa em múltiplos tecidos quimiossensoriais, tem sido diretamente correlacionada à regulação do comportamento alimentar e de repelência do vetor (IATROU et al., 2022). Logo, a modulação ou o bloqueio destas proteínas quimiossensoriais pode impedir a transdução do sinal químico, resultando em respostas de desorientação e repelência (RAMOS et al., 2019).

Devido às limitações e custos elevados associados ao desenvolvimento de novos compostos químicos por metodologias clássicas, as ferramentas de modelagem molecular e triagem virtual consolidaram-se como metodologias robustas para a prospecção racional de ligantes bioativos de alto rendimento e baixo custo operacional. O presente estudo tem por objetivo empregar uma abordagem computacional integrada baseada em ligantes para



identificar novos compostos piperidínicos com potencial atividade repelente frente ao *A. aegypti*. Para tanto, buscou-se identificar características farmacofóricas com a predição de propriedades farmacocinéticas, toxicológicas (ADMET) e simulações de docking molecular nos alvos olfativos de *Anopheles gambiae* (AgamOBP1) e *Aedes aegypti* (AegOBP22), visando à proposição de moduladores olfativos promissores e viáveis para futura síntese orgânica e ensaios biológicos.

Material e Métodos

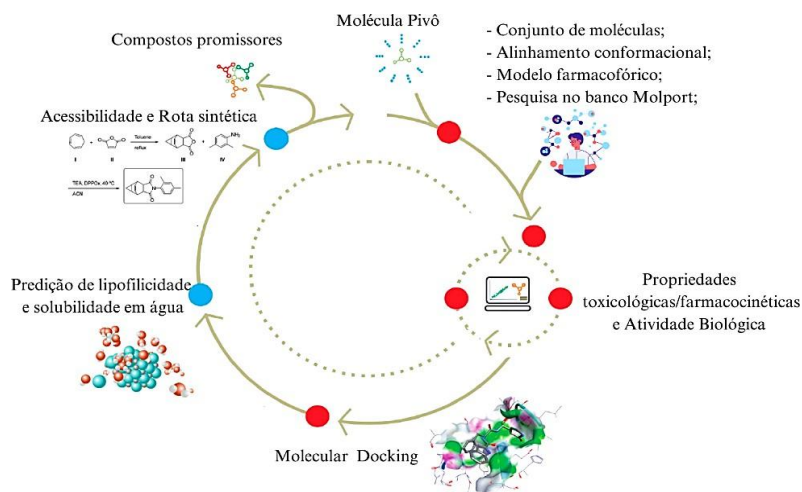
O fluxo de trabalho in silico teve início com a seleção de uma molécula pivô a partir de uma série de 33 derivados piperidínicos descritos na literatura em função de sua atividade biológica expressa por valores de dose letal (DL_{50}) (DOUCET et al., 2017). Seguindo o protocolo de modelagem descrito por Lima et al. (2022), o derivado mais ativo foi otimizado estruturalmente no software HyperChem empregando o método de mecânica molecular (MM+). A partir desse modelo, gerou-se uma hipótese farmacofórica no servidor online PharmaGist por meio do alinhamento tridimensional da estrutura pivô com os demais congêneres ativos da série. Por fim, as características farmacofóricas resultantes compuseram uma matriz de dados, cuja correlação de Pearson e a Análise Hierárquica de Agrupamentos (HCA) foram conduzidas no software Minitab para validação das hipóteses geradas.

Posteriormente, a melhor hipótese farmacofórica foi submetida ao servidor online Pharmit para triagem virtual no banco de dados comercial da MolPort, empregando filtros baseados na Regra de Tice para inseticidas: peso molecular entre 150 e 500 Da, LogP entre 0 e 6,5, doadores de ligação de hidrogênio (HBD) ≤ 2 , aceptadores de ligação de hidrogênio (HBA) entre 1 e 8, e ligações rotativas (RotB) ≤ 12 . Os melhores compostos foram então submetidos a análise de similaridade estrutural no servidor BindingDB, selecionando-se moléculas com índice de Tanimoto superior a 0,35, em consonância com a estratégia de triagem de Lima et al. (2022). Para finalizar, o perfil farmacocinético (absorção, permeabilidade, penetração na barreira hematoencefálica e ligação proteica) e as propriedades toxicológicas foram previstos nos softwares Preadmet, Discovery Studio e Protox II, adotando-se os compostos comerciais Piriproxifeno e Temefós como controles comparativos, conforme o fluxo de trabalho ADMET consolidado pelo grupo (BASTOS et al., 2023).

Por fim, as moléculas selecionadas foram avaliadas via simulações de docking molecular no servidor DockThor (BASTOS et al., 2023), utilizando os alvos quimiossensoriais de *Anopheles gambiae* (AgamOBP1, complexada com DEET; PDB ID: 3N7H) e de *Aedes aegypti* (AegOBP22, complexada com ácido graxo; PDB ID: 6OTL). Os receptores e ligantes foram preparados no software Discovery Studio 4.1 para remoção de água e adição de hidrogênios. O sítio ativo foi delimitado pelas coordenadas do ligante cristalográfico complexado, validando-se o protocolo pelo cálculo do desvio médio quadrático ($RMSD \leq 2,0 \text{ \AA}$) decorrente do redocking, de acordo com as diretrizes de validação estabelecidas pelo grupo de pesquisa (SANTOS et al., 2024; BASTOS et al., 2024). A afinidade de ligação (ΔG) e os mapas de interação residual foram analisados no Discovery Studio, e as propriedades físico-químicas de solubilidade (LogS), lipofilicidade (LogP) e acessibilidade sintética (SA) foram calculadas via SwissADME e AMBIT (LIMA et al., 2022; BASTOS et al., 2023). Na figura 1, é possível observar as etapas metodológicas realizadas no estudo.



Figura 1: Fluxograma das etapas metodológicas empregadas neste estudo

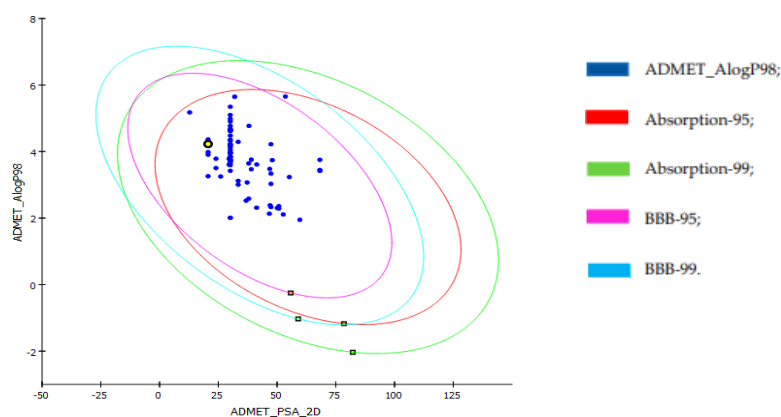


Fonte: Autor, 2025

Resultados e Discussão

A triagem virtual baseada em farmacóforos resultou na obtenção inicial de 1.823 compostos da base MolPort, os quais foram submetidos ao filtro de similaridade de Tanimoto em relação à molécula pivô. Cinquenta por cento dos hits foram reduzidos, selecionando-se as 80 estruturas que apresentaram índice de similaridade de Tanimoto superior a 0,35. Essas estruturas prosseguiram para as previsões farmacocinéticas e toxicológicas a fim de filtrar moléculas com perfil seguro em relação aos compostos comerciais piriproxifeno e temefós. Nesta etapa, foram eliminados os compostos com penetração na barreira hematoencefálica ($C_{\text{brain}}/C_{\text{blood}} \geq 1$) e hepatotóxicos plausíveis (Figura 1) (RAMOS et al., 2020).

Figura 1: Área de superfície polar (PSA) correspondentes à Penetração na barreira hematoencefálica (PBH) e absorção intestinal (IA)

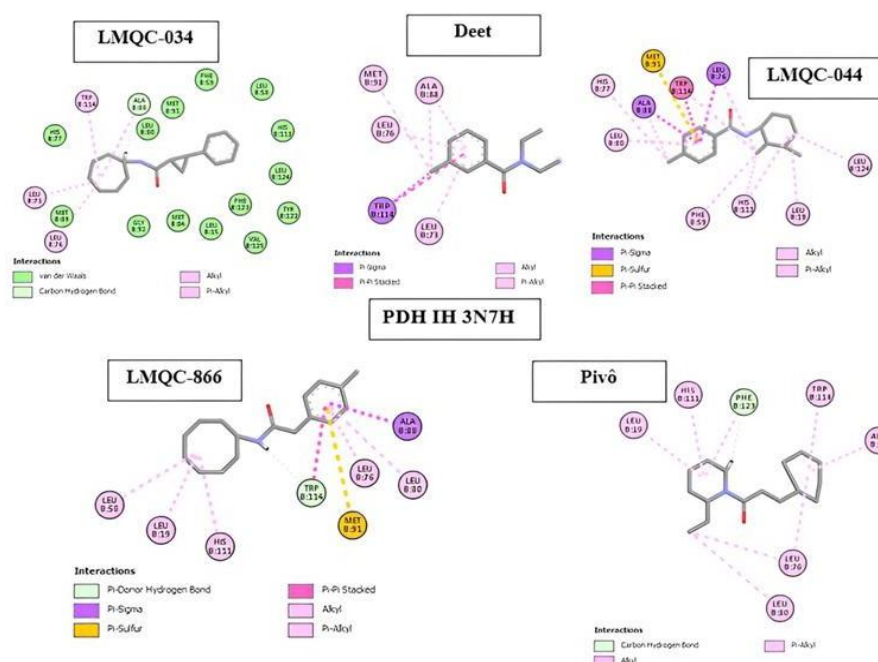


Fonte: Discovery Studio, 2025

Na avaliação de biossegurança, os compostos LMQC-044, LMQC-034 e LMQC-866 mostraram-se não mutagênicos pelo teste Ames, biodegradáveis por via aeróbica, não carcinogênicos e com baixa toxicidade aguda pelo software Protox II, além de fraco ou nulo potencial de irritação e sensibilização cutânea. Esse perfil favorável corrobora dados de toxicidade descritos para outros derivados de piperidina desenvolvidos pelo grupo, atestando a viabilidade ambiental e biológica da classe estrutural (LIMA et al., 2022).

No docking molecular frente ao receptor olfativo AgamOBP1, os compostos LMQC-034, LMQC-044 e LMQC-866 apresentaram afinidades de energia (ΔG) altamente favoráveis com valores de -9,85, -9,41 e -9,20 kcal.mol⁻¹, respectivamente, superando significativamente o controle DEET (-8,60 kcal.mol⁻¹) e a molécula pivô (-8,60 kcal.mol⁻¹). Esse acoplamento robusto alinha-se aos patamares energéticos de N-acil piperidinas previamente modeladas pelo grupo contra proteínas quimiossensoriais de insetos (LIMA et al., 2022). Em nível molecular, enquanto o DEET interagiu com resíduos das hélices $\alpha 4$ (Leu73, Leu76), $\alpha 5$ (Ala88, Met91) e $\alpha 6$ (Trp114), os novos ligantes estabeleceram ancoramentos mais complexos. O LMQC-044 realizou interações do tipo Pi-sigma (Leu76, Ala88), Pi-enxofre (Met91), Pi-Pi (Trp114) e Pi-alquila (His77, Leu80, Phe59, His111, Leu19, Leu124), padrão muito similar ao observado para o LMQC-866, que incluiu uma ligação de hidrogênio doadora de Pi-sigma e interações Pi-alquila com Leu80, Leu19, Leu58 e His11. Por sua vez, o LMQC-034 interagiu por forças de van der Waals, com interações Pi-alquila do tipo Trp114, Leu73, Leu76 e uma ligação de hidrogênio com Ala88. Essas interações moleculares sugerem um bloqueio estável do sítio de ligação de odorantes, impedindo o reconhecimento de semioquímicos atrativos (Figura 3) (RAMOS et al. 2020).

Figura 3. Interações dos compostos com a proteína de ligação de odorante 1 de *A. gambiae* (AgamOBP1) (PBD ID 3N7H)

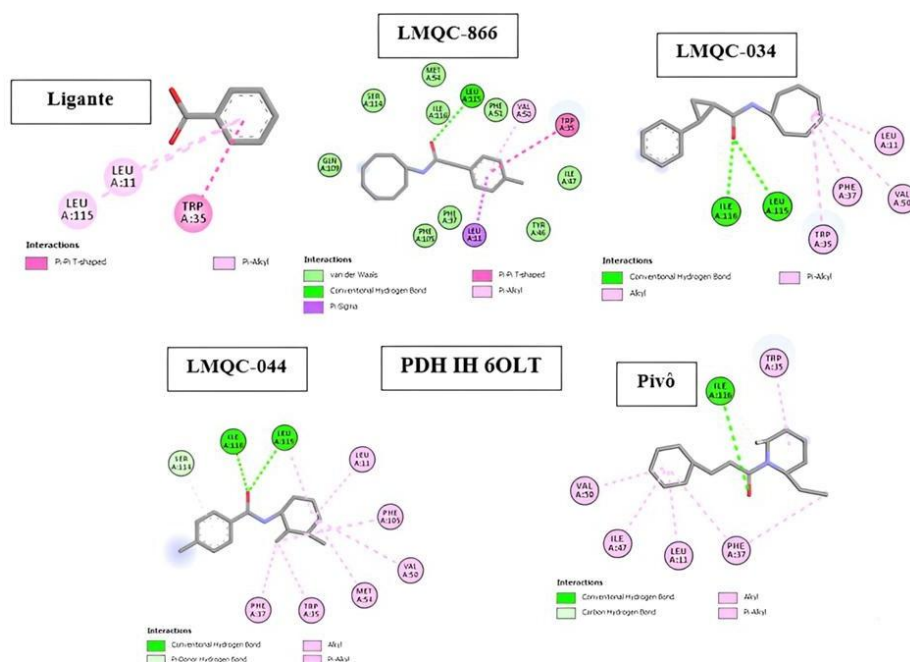


Fonte: Discovery Studio, 2025

No alvo AegOBP22 (PDB ID: 6OTL), modulador do comportamento alimentar e de repelência em *A. aegypti*, os novos compostos mantiveram alto desempenho. O composto LMQC-866 obteve o melhor valor de afinidade, com um ΔG de $-9,35 \text{ kcal.mol}^{-1}$, superando a molécula pivô ($-9,29 \text{ kcal.mol}^{-1}$), o controle temefós ($-8,73 \text{ kcal.mol}^{-1}$) e o ligante natural de ácidos graxos ($-7,04 \text{ kcal.mol}^{-1}$). De modo similar, os ligantes LMQC-044 ($-9,01 \text{ kcal.mol}^{-1}$) e LMQC-034 ($-8,81 \text{ kcal.mol}^{-1}$) superaram amplamente o ligante natural e o controle comercial. Essa superação energética frente a padrões biológicos e comerciais reflete a robustez da pipeline in silico do grupo para a seleção hierárquica de candidatos otimizados (BASTOS et al., 2023).

A exploração das interações na cavidade de AegOBP22 mostrou que os ligantes promissores mimetizam e ampliam os contatos dos ácidos graxos naturais descritos por interagir com os resíduos Trp35, Leu11 e Leu115. A molécula LMQC-044 estabeleceu duas ligações de hidrogênio convencionais robustas através do seu grupo carbonila com os resíduos de aminoácidos Ile116 e Leu115, além de uma ligação doadora de hidrogênio na região aromática com Ser114 e interações Pi-alquila com Met54, Leu11, Phe105 e Val50 na cadeia cíclica. O composto LMQC-034 formou ligações de hidrogênio convencionais e doadoras de hidrogênio com Ile116 e Leu115, associadas a interações Pi-alquila com Trp35, Phe37, Val50 e Leu11. Por fim, a LMQC-866 realizou ligações de hidrogênio do tipo Pi com Leu115, além de interações Pi-sigma com Ala11, Trp35 e Val50, interações Pi-Pi em formato T (T-shaped) com Trp35 e interações Pi-alquila adicionais com Val50. Tais interações sugerem que os compostos podem promover um bloqueio conformacional nas proteínas AegOBP22, alterando a transdução do sinal químico olfativo no *A. aegypti*, induzindo a repelência (Figura 4) (RAMOS et al., 2020).

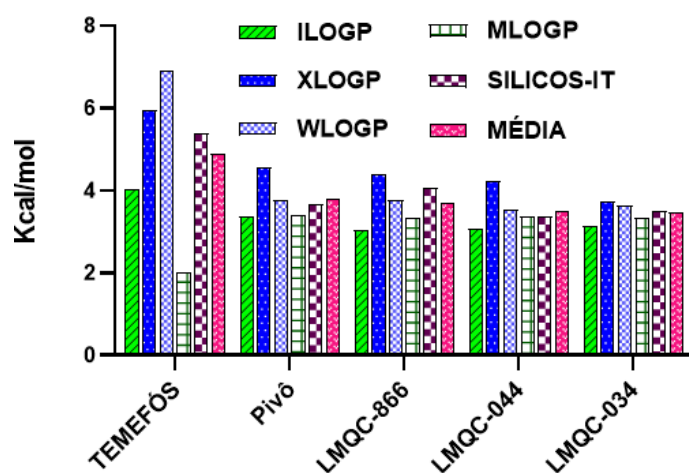
Figura 4. Interações dos compostos com a proteína de ligação de odor 22 de *Aedes aegypti* (Aeg22) (PBD ID 6OTL).



Fonte: Discovery Studio, 2025

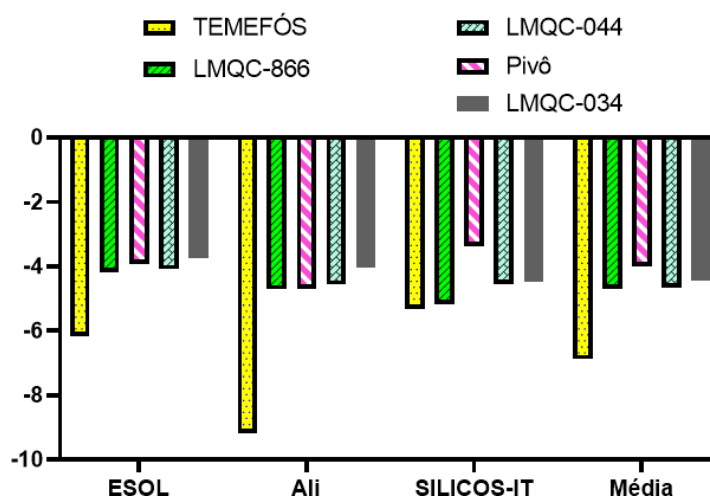
Em relação às propriedades físico-químicas determinadas pelo SwissADME, todos os compostos demonstraram valores de LogP_{ow} positivos e equilibrados, variando de +3,48 a +4,88. O LMQC-866 destacou-se como o mais lipofílico, perfil que favorece a permeação pela cutícula hidrofóbica do vetor (Figura 5) e assemelha-se ao de outras piperidinas ativas descritas pelo grupo (LIMA et al., 2022). Ademais, a média das previsões de solubilidade aquosa (métodos ESOL, Ali e Silicos-IT) classificou os compostos como solúveis em água, com valores de LogS variando em um estreito intervalo de -4,45 a -4,67 (Figura 6). Esta hidrossolubilidade moderada é crucial para conciliar biodisponibilidade e viabilidade em formulações aquosas estáveis.

Figura 5. Gráfico de Lipofilicidade para Compostos Promissores.



Fonte: Prism, 2025

Figura 6. Gráfico de previsão de solubilidade dos melhores compostos



Fonte: Prism, 2025



Por fim, as predições de acessibilidade sintética (SA) apresentaram resultados favoráveis. No servidor AMBIT, todos os candidatos superaram o limiar de viabilidade ($SA \geq 50$), obtendo valores de 85,54 (LMQC-866), 84,19 (LMQC-044) e 83,38 (LMQC-034), superando o controle temefós ($SA = 79,54$). No SwissADME, as moléculas exibiram scores favoráveis de 1,83 (LMQC-866), 2,50 (LMQC-044) e 2,57 (LMQC-034), onde 1 indica síntese extremamente fácil. Esta facilidade sintética teórica converge com os parâmetros descritos pelo grupo para piperidinas otimizadas e análogos bioativos (LIMA et al., 2022; BASTOS et al., 2023), justificando a elaboração de rotas sintéticas viáveis (Tabela 1). Por fim, buscas no SciFinder atestaram o ineditismo do estudo, confirmando que não há patentes ou estudos anteriores avaliando a ação biocida ou repelente de tais estruturas frente a vetores quimiossensoriais.

Tabela 1. Previsão de Acessibilidade Sintética (SA) para Compostos Selecionados.

Acessibilidade Sintética		
Molécula	Ambit	SWISS
Pivô	85,995	2.47
Temefós	79,539	3.54
MolPort-001-492-034	83,381	2.57
MolPort-002-122-866	85,547	1.83
MolPort-002-798-044	84,196	2.50

AMBIT: ≥ 50 (Fácil); $11 \geq \text{Med} \leq 49$; $10 \leq$ (Difícil). SWISS ADME: 1 a 10 (Fácil); 10 a 100 (Difícil)



Conclusões

A triagem virtual hierárquica baseada no modelo farmacofórico de derivados piperidínicos permitiu a identificação de três moléculas promissoras: LMQC-044, LMQC-034 e LMQC-866, todas com potencial atividade repelente contra o *Aedes aegypti*. Os compostos selecionados apresentaram perfis farmacocinéticos e toxicológicos favoráveis e seguros, destacando-se pela ausência de mutagenicidade Ames e pela biodegradabilidade aeróbica vantajosa em comparação aos inseticidas e repelentes comerciais de referência. Em relação aos estudos de docking molecular, os três compostos demonstraram afinidades termodinâmicas superiores aos controles DEET, temefós e aos ligantes cristalográficos naturais nos alvos olfativos quimiossensoriais AgamOBP1 e AegOBP22. As interações por ligações de hidrogênio convencionais, Pi-sigma, Pi-Pi empilhadas e Pi-alquila com resíduos chave das cavidades das proteínas indicam a capacidade de promover um bloqueio conformacional eficiente, impedindo a transdução sensorial olfativa do mosquito vetor. Ademais, as excelentes propriedades de lipofilicidade, solubilidade em água e acessibilidade sintética corroboram a viabilidade prática destas estruturas. Deste modo, os compostos LMQC-044, LMQC-034 e LMQC-866 consolidam-se como candidatos inovadores e altamente qualificados para futura síntese orgânica e validação por meio de ensaios biológicos *in vitro* e *in vivo*.



Agradecimentos

Ao CNPq pelo fomento à pesquisa, ao Prof. Dr. Cleydson Breno Rodrigues dos Santos pela orientação essencial e aos membros Laboratório de Modelagem e Química Computacional (LMQC) pelo suporte a este projeto.

Referências

- BASTOS, R. S. et al. Design and Identification of Inhibitors for the Spike-ACE2 Target of SARS-CoV-2. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 10, p. 8814, 2023. <https://doi.org/10.3390/ijms24108814>.
- BASTOS, R. S. et al. Rational Approach toward COVID-19's Main Protease Inhibitors: A Hierarchical Biochemoinformatics Analysis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 12, p. 6715, 2024. <https://doi.org/10.3390/ijms25126715>.
- COSTA, K. S. et al. Exploring the Potentiality of Natural Products from Essential Oils as Inhibitors of Odorant-Binding Proteins: A Structure- And Ligand-Based Virtual Screening Approach to Find Novel Mosquito Repellents. **ACS Omega**, v. 4, n. 27, p. 22475–22486, 2019.
- IATROU, K. et al. Novel anosmia-inducing compounds for environmentally friendly mosquito vector control: structural determinants of ORco ligands antagonizing odorant receptor function. **The FASEB Journal**, v. 36, s. 1, r4433, 2022.
- LEITE, N. et al. Structure of an odorant-binding protein from the mosquito *Aedes aegypti* suggests a binding pocket covered by a pH-sensitive “Lid”. **PLoS One**, v. 4, n. 11, e8006, 2009.
- LIMA, L. R. et al. Identification of Potential New *Aedes aegypti* Juvenile Hormone Inhibitors from N-Acyl Piperidine Derivatives: A Bioinformatics Approach. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 17, p. 9927, 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23179927>.
- OLIFERENKO, P. V. et al. Promising *Aedes aegypti* repellent chemotypes identified through integrated QSAR, virtual screening, synthesis, and bioassay. **PLoS One**, v. 8, n. 9, e64547, 2013.
- RAMOS, R. S. et al. Potential inhibitors of the enzyme acetylcholinesterase and juvenile hormone with insecticidal activity: study of the binding mode via docking and molecular dynamics simulations. **Journal of Biomolecular Structure & Dynamics**, v. 38, n. 16, p. 4687–4709, 2020.
- SANTOS, C. B. R. et al. Structure-based drug design for protein arginine deiminase Type IV (PAD4) receptor: Chemoinformatics approach. **Chemical Physics Impact**, v. 8, p. 100464, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2024.100464>.
- VIDAL-ALBALAT, A. et al. Structure-activity relationships reveal beneficial selectivity profiles of inhibitors targeting acetylcholinesterase of disease-transmitting mosquitoes. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 66, n. 9, p. 6333–6353, 2023.