



XVII SICTI
Seminário de Iniciação Científica,
Tecnológica e Inovação
X SIMIT
Simpósio de Inovação Tecnológica

**CIÊNCIA e
COOPERAÇÃO
na AMAZÔNIA**
**16 a 19 de
Setembro**
IFPA Campus Bragança

MODELAGEM MOLECULAR DE ACETOGENINAS DE *ANNONA MURICATA* COMO INIBIDORES DA BCL-2: PERSPECTIVAS PARA NOVAS TERAPIAS ANTINEOPLÁSICAS

**JADSON PEREIRA DIAS¹, SARA SANTOS DA CONCEIÇÃO², ANA LILIAN LUZ
RODRIGUES², RENATO ARAÚJO DA COSTA³**

1 Acadêmico do Curso de Ciências Biológicas, Bolsista PIBIC/CNPq, IFPA, campus Abaetetuba

2 Acadêmica do Curso de Ciências Biológicas, IFPA, campus Abaetetuba

3 Professor EBTT do IFPA, campus Abaetetuba, E-mail autor correspondente: jadsonpereiradias@gmail.com

Área 02 - Ciências Biológicas/Bioquímica

ODS03 - Saúde e bem-estar

RESUMO: Este trabalho investigou o potencial antitumoral de acetogeninas extraídas de *Annona muricata* (graviola) como inibidores da proteína BCL-2, uma tirosina quinase envolvida na angiogênese tumoral. Foram utilizados métodos de modelagem molecular, com otimização geométrica baseada no campo de força Universal Force Field e docking molecular com o software Molegro Virtual Dock. Os compostos analisados, incluindo annonacin, muricoreacin, murihexocin C e annomurin E, demonstraram afinidade elevada com BCL-2, com destaque para o annonacin, cuja energia de ligação (-190,903 kcal/mol) superou a do inibidor de referência sorafenib (-183,479 kcal/mol). Os dados indicam que essas moléculas têm potencial para aplicações terapêuticas em oncologia, reforçando a relevância da biodiversidade na descoberta de novos fármacos.

PALAVRAS-CHAVE: graviola; acetogeninas; modelagem molecular; VEGFR-2; docking molecular.

INTRODUÇÃO

O câncer permanece como uma das principais causas de mortalidade global, com aproximadamente 10 milhões de óbitos registrados em 2022 (Sung *et al.*, 2021). Apesar dos avanços no tratamento, como terapias-alvo e imunoterapias, desafios como toxicidade, resistência a fármacos e baixa seletividade persistem (Zheng *et al.*, 2023). Essa limitação impulsiona a busca por novos agentes antitumorais, especialmente derivados de fontes naturais, que possam oferecer maior eficácia e segurança terapêutica.

Nesse cenário, as acetogeninas de *Annona muricata* L. (graviola) destacam-se por sua ação citotóxica seletiva contra células tumorais, mediada pela inibição da cadeia respiratória mitocondrial (Ilango *et al.*, 2022). Esses compostos, exclusivos da família Annonaceae, apresentam potencial para superar resistências a quimioterápicos convencionais (Silihe *et al.*, 2023). Para explorar o mecanismo de ação, a modelagem computacional surge como uma ferramenta, permitindo a triagem virtual de moléculas com redução de custos e tempo em comparação a ensaios *in vitro*, além de prever interações moleculares com alta precisão (Pinzi; Rassa, 2019).

Este estudo investiga, por meio de docking molecular, a afinidade de quatro acetogeninas (annonacina, muricoreacina, murihexocina C e annomurina E) pela BCL-2 (PDB: 4ASD), alvo crítico na angiogênese tumoral (Goel *et al.*, 2023). A inibição dessa proteína, essencial para a formação de vasos sanguíneos tumorais, foi avaliada em comparação ao sorafenibe, um inibidor



XVII SICTI
Seminário de Iniciação Científica,
Tecnológica e Inovação
X SIMIT
Simpósio de Inovação Tecnológica

**CIÊNCIA e
COOPERAÇÃO
na AMAZÔNIA**
**16 a 19 de
Setembro**
IFPA Campus Bragança

padrão. Os resultados apontam para o potencial de desenvolver fármacos naturais eficazes e menos tóxicos.

METODOLOGIA

As estruturas tridimensionais de quatro acetogeninas (annonacina, muricoreacina, murihexocina C e anomurina E) com comprovada atividade biológica contra células cancerígenas, conforme reportado no estudo de Jacobo-Herrera *et al.* (2019), foram obtidas do banco de dados PubChem. As estruturas foram subsequentemente otimizadas quanto à geometria molecular e minimização de energia utilizando o software OpenBabel.

O estudo de docking molecular foi realizado no programa Molegro Virtual Docker 5.5, empregando o algoritmo de busca GRID e a função de pontuação MolDock Score. Como alvo biológico, selecionou-se a proteína BCL-2 (código PDB: 4ASD), um marcador-chave na angiogênese tumoral. O sítio ativo foi definido com base na posição do ligante cristalizado, considerando um raio de 10 Å ao redor do centro geométrico do ligante nativo.

Para validação do protocolo experimental, utilizou-se o inibidor sorafenibe (um ligante de referência clinicamente aprovado) como controle positivo. Os resultados foram analisados com base na energia de ligação (ΔG , kcal/mol) e na formação de interações moleculares críticas sítio ativo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As simulações de docking molecular demonstraram que todas as quatro acetogeninas testadas apresentaram afinidade relevante com a proteína BCL-2, um alvo terapêutico chave na angiogênese tumoral (Holmes *et al.*, 2007). O composto annonacin foi o mais promissor, com energia de ligação de -190,903 kcal/mol, superior à do inibidor padrão sorafenib (-183,479 kcal/mol). Annonacin interagiu com resíduos essenciais do sítio ativo, como Cys919, Lys886, Asp1046 e Glu917, formando ligações de hidrogênio que sugerem um encaixe estável e eficiente na cavidade da proteína.

Os demais compostos muricoreacin, murihexocin C e anomurin também mostraram bons resultados, com energias entre -159,955 e -170,722 kcal/mol. Apesar de ligeiramente inferiores à annonacin, essas moléculas mantiveram interações hidrofóbicas e eletrostáticas importantes com a BCL-2, o que reforça seu potencial terapêutico (Jacobo-Herrera *et al.*, 2019; Ilango *et al.*, 2022).

A superioridade da annonacin sobre o sorafenib em termos de energia de ligação pode indicar uma maior eficácia inibitória, além de sugerir um perfil molecular adequado para futuras modificações estruturais e desenvolvimento de novos fármacos. As ligações de hidrogênio e as interações hidrofóbicas foram determinantes para a estabilidade dos complexos formados, como já discutido por Kitchen *et al.* (2004) em estudos de triagem virtual.

Esses resultados não apenas validam o potencial antineoplásico das acetogeninas de *Annona muricata*, mas também destacam a importância de ferramentas *in silico* na triagem de compostos naturais. Assim, o estudo contribui para o avanço na busca por inibidores seletivos da BCL-2, valorizando a biodiversidade e a integração entre ciência, tecnologia e conservação ambiental.

CONCLUSÕES

A modelagem molecular demonstrou que acetogeninas da graviola possuem alto potencial para



XVII SICTI
Seminário de Iniciação Científica,
Tecnológica e Inovação
X SIMIT
Simpósio de Inovação Tecnológica

**CIÊNCIA e
COOPERAÇÃO
na AMAZÔNIA**
**16 a 19 de
Setembro**
IFPA Campus Bragança

inibir a proteína BCL-2, especialmente o composto annonacín, que superou o inibidor padrão sorafenib em afinidade de ligação e interações com resíduos-chave. Esses dados sugerem que *Annona muricata* pode ser uma fonte promissora de compostos bioativos com aplicação em terapias antitumorais. O estudo também evidencia o papel da biodiversidade como aliada na busca por tratamentos mais eficazes, acessíveis e sustentáveis contra o câncer.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Instituto Federal do Pará (IFPA) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da bolsa PIBIC. O trabalho também contou com o apoio técnico e científico do Laboratório de Biologia Molecular, Evolução e Microbiologia.

REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Global Cancer Facts & Figures**. Disponível em: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/global.html>. Acesso em: 05 jul. 2024.

GOEL, H. L. *et al.* VEGF and VEGFR signaling as drivers of tumor angiogenesis: therapeutic implications. **Cancer Metastasis Reviews**, v. 42, p. 1–17, 2023

HOLMES, K. *et al.* VEGF and the cardiovascular system. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 8, n. 6, p. 527–538, 2007.

ILANGO, S. *et al.* A Review on *Annona muricata* and Its Anticancer Activity. **Cancers**, v. 14, n. 18, p. 4539, jan. 2022.

JACOBO-HERRERA, N. *et al.* Selective Acetogenins and Their Potential as Anticancer Agents. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, 2019.

KITCHEN, D. B. *et al.* Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, p. 935–949, 2004.

SILIHE, K. K. *et al.* Comparative anticancer effects of *Annona muricata* Linn (Annonaceae) leaves and fruits on DMBA-induced breast cancer in female rats. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 23, n. 1, p. 234, 15 jul. 2023.

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**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021.

PINZI, L.; RASSA, M. In silico drug repurposing: current approaches and challenges. **Pharmaceuticals**, v. 12, n. 2, p. 132, 2019.

YUAN, R. *et al.* Natural products to prevent drug resistance in cancer chemotherapy: a review. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1401, n. 1, p. 19–27, ago. 2017.

ZHENG, Y. *et al.* The advances and challenges in targeting cancer therapy: a comprehensive review. **Cancer Communications**, v. 43, p. 51–92, 2023.