

## AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DAS ACETOGENINAS DA GRAVIOLA FRENTE A ALVOS MOLECULARES RELACIONADOS À METÁSTASE EM TUMORES AGRESSIVOS POR MEIO DO DOCKING MOLECULAR

Daniel Eduardo Nascimento Neto<sup>1</sup>, Wagner Rodrigues de Assis Soares<sup>2</sup>

### RESUMO

O câncer, caracterizado pelo crescimento celular descontrolado e metástase, representa um desafio terapêutico, especialmente em tumores agressivos. Este estudo avaliou o potencial antimetastático de acetogeninas da graviola (*Annona muricata*) contra a proteína eEF1A2, alvo molecular associado ao Compartimento Perinucleolar (PNC) e à progressão tumoral. Utilizou-se *docking* molecular para analisar a interação entre 10 acetogeninas com as melhores energias de interação e a eEF1A2, empregando ferramentas como AutoDock Vina, MarvinSketch e Discovery Studio Visualizer. Os resultados revelaram que as acetogeninas 2,4-trans-isoannonacin-10-one (-6,2 kcal/mol), Coronin (-6,1 kcal/mol) e Annohexocin (-5,9 kcal/mol) apresentaram as melhores afinidades, com interações críticas em resíduos como His295, Tyr254 e Val264, semelhantes às do inibidor de referência metarrestin (-9,1 kcal/mol). Apesar de energias de ligação menores, as acetogeninas demonstraram padrões de interação promissores, sugerindo potencial para modular a atividade da eEF1A2. Conclui-se que essas moléculas são candidatas viáveis para estudos futuros como agentes antimetastáticos, destacando a importância de investigações experimentais para validar seus efeitos *in vitro* e *in vivo*.

**PALAVRAS-CHAVE:** Acetogeninas, *Annona muricata*, *docking* molecular, eEF1A2, metástase, PNC.

### EVALUATION OF THE POTENTIAL OF GRAVIOLA ACETOGENINS AGAINST MOLECULAR TARGETS RELATED TO METASTASIS IN AGGRESSIVE TUMORS BY MOLECULAR DOCKING

### ABSTRACT

Cancer, characterized by uncontrolled cell growth and metastasis, poses a therapeutic challenge, especially in aggressive tumors. This study evaluated the antimetastatic potential of acetogenins from soursop (*Annona muricata*) against the eEF1A2 protein, a molecular target associated with the Perinucleolar Compartment (PNC) and tumor progression. Molecular docking was used to analyze the interaction between 10 acetogenins with the best interaction energies and eEF1A2, employing tools such as AutoDock Vina, MarvinSketch, and Discovery Studio Visualizer. The results revealed that the acetogenins 2,4-trans-isoannonacin-10-one (-6.2 kcal/mol), Coronin (-6.1 kcal/mol), and Annohexocin (-5.9 kcal/mol) presented the best affinities, with critical interactions at residues such as His295, Tyr254, and Val264, similar to those of the reference inhibitor metarrestin (-9.1 kcal/mol). Despite lower binding energies, the acetogenins demonstrated promising interaction patterns, suggesting potential to modulate eEF1A2 activity. We conclude that these molecules are viable candidates for

---

<sup>1</sup> Graduando do curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. 202210659@uesb.edu.br

<sup>2</sup> Professor Doutor da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia. wrasoares@uesb.edu.br

future studies as antimetastatic agents, highlighting the importance of experimental investigations to validate their effects in vitro and in vivo.

**KEYWORDS:** Acetogenins, *Annona muricata*, molecular docking, eEF1A2, metastasis, PNC.

## INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo, caracterizando-se pelo crescimento celular descontrolado e pela capacidade de invadir tecidos e órgãos distantes por meio da metástase. Essa característica está associada a altos índices de mortalidade e representa um desafio terapêutico, sobretudo em tumores agressivos que não respondem bem aos tratamentos convencionais (Hausman, 2019; Schwartz, 2024). Dentro desse contexto, destaca-se o Compartimento Perinucleolar (PNC), uma estrutura subnuclear formada exclusivamente em células cancerígenas. Sua presença está fortemente associada à metástase, sendo um alvo molecular promissor no desenvolvimento de terapias antitumorais. A proteína eEF1A2, fator de alongação superexpresso em diversos cânceres, participa do transporte de aminoacil-tRNA ao ribossomo e está relacionada à progressão tumoral e à formação do PNC. (Makeyev & Huang, 2024; Kashyap et al., 2024). As acetogeninas são compostos naturais encontrados em plantas da família Annonaceae, especialmente na Graviola (*Annona muricata*). Essas moléculas apresentam atividades biológicas como citotoxicidade e ação antitumoral, atuando na inibição de proteínas mitocondriais e antiapoptóticas, além de modularem vias de sinalização celular ligadas ao câncer (Antony & Vijayan, 2016). Este trabalho tem como objetivo avaliar, por meio de docking molecular, o potencial antimetastático de acetogeninas da Graviola utilizando a proteína eEF1A2 como alvo.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Inicialmente, os compostos foram selecionados com base em dados da literatura e seus respectivos códigos SMILES foram obtidos no site PubChem. Em seguida, os códigos foram inseridos no software MarvinSketch, para a conversão dessas estruturas químicas em seus respectivos modelos tridimensionais. Para a seleção da proteína-alvo, foi acessado o banco de dados UniProt, sendo escolhida a proteína eEF1A2, identificada pelo código Q05639. A proteína foi preparada para o estudo de docking por meio do AutoDock Tools, com a adição de hidrogênios polares, cálculo de cargas de Gasteiger, remoção de água. Os estudos de docking molecular foram realizados com o AutoDock Vina, o qual forneceu os valores de energia de afinidade para cada complexo formado. Por fim, as

interações moleculares dos complexos com melhor afinidade foram analisadas qualitativamente por meio do software Discovery Studio Visualizer, permitindo observar interações relevantes entre os ligantes e os resíduos do sítio ativo da proteína.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os compostos com melhores afinidades de ligação à eEF1A estão:

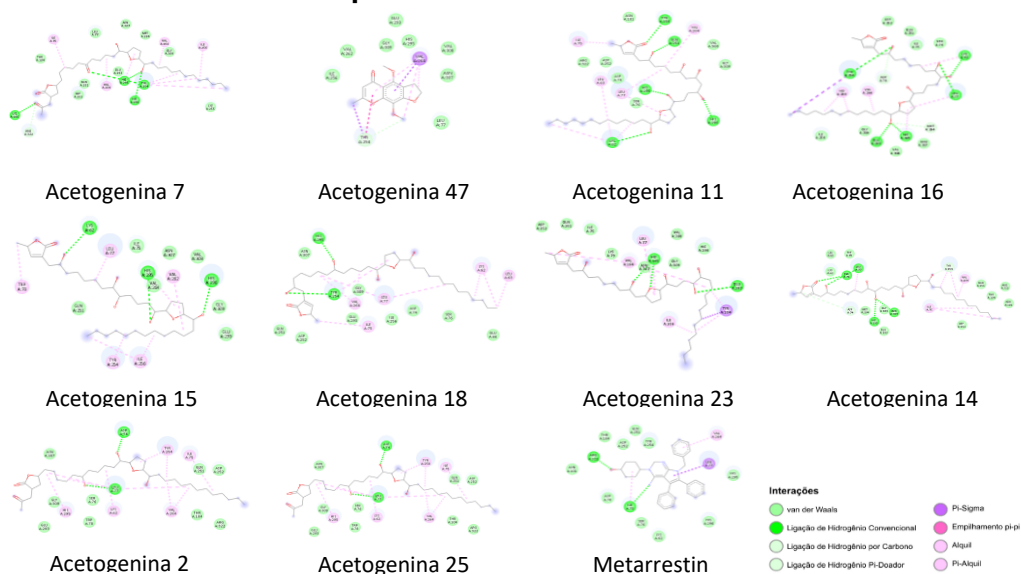
**TABELA 1: Afinidade de ligação das 10 melhores acetogeninas e do inibidor à proteína eEF1A2.**

Compostos	Energia de ligação (kcal/mol)
Metarrestin	-9,1
2,4-trans-isoannonacin-10-one (AGE 7)	-6,2
Coronin (AGE 47)	-6,1
Annohexocin (AGE 11)	-5,9
Annomuricin E (AGE 16)	-5,9
Annomuricin C (AGE 15)	-5,8
Annonacin (AGE 18)	-5,8
Annopentocin B (AGE 23)	-5,7
Annomuricin B (AGE 14)	-5,6
2,4-cis-isoannonacin (AGE 2)	-5,5
Annorecticuin-9-one (AGE 25)	-5,5

Fonte: Elaboração do autor (2025)

O metarrestin, referência como inibidor da proteína, apresentou afinidade de -9,1 kcal/mol. Apesar da menor afinidade, algumas AGEs mostram interações relevantes. AGE 7 formou ligações com His295, His296 e Tyr254, sendo notável a participação de His295, também envolvido na ligação do metarrestin, de acordo com Vivek K. Kashyap et al. AGE 11 compartilhou interações com His295, His296 e Val264, sugerindo um padrão semelhante.

**FIGURA 1: Mapas de interação das acetogeninas e da metarrestin entre os resíduos de aminoácidos da proteína eEF1A2.**



Fonte: Elaboração do autor (2025)

AGE 47 foi o único composto capaz de realizar uma ligação hidrofóbica com o resíduo de Val264, evidenciando a importância desse tipo de interação. Esse composto também interagiu com Tyr254 e se diferencia em estrutura por não possuir grande cadeia carbônica comum nas demais, sendo um precursor para a formação das acetogeninas, o que pode ter limitado interações com outros resíduos. Estes resíduos parecem desempenhar papel fundamental na estabilidade, e mutações nesses aminoácidos podem comprometer a atividade inibitória. Assim, mesmo com menor energia de ligação, a semelhança no perfil de interação sugere que essas AGEs podem atuar como inibidores alternativos da eEF1A2.

### CONCLUSÕES/CONSIDERAÇÕES

A eEF1A2 está ligada à progressão de cânceres. A metarrestin interage com esta, sendo o parâmetro para avaliar as acetogeninas. Foi mostrado que compostos AGE 7, 11 e 47 possuem boa afinidade, sugerindo potencial inibitório e valor em estudos futuros para desenvolvimento de agentes antimetastáticos.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANTONY, P.; VIJAYAN, R. Acetogenins from *Annona muricata* as potential inhibitors of antiapoptotic proteins: a molecular modeling study. *Drug Design, Development and Therapy*, v. 10, p. 1399-1410, 2016. DOI: 10.2147/DDDT.S103216.
2. BIOVIA, Dassault Systèmes. Discovery Studio Visualizer. Versão 2021, San Diego: Dassault Systèmes, 2021. Disponível em: <https://www.3ds.com/products-services/biovia/products/molecular-modeling-simulation/biovia-discovery-studio/>. Acesso em: 16 mar. 2025
3. CHEMAXON. MarvinSketch. Versão 25.1.1, 2025. Disponível em: <http://www.chemaxon.com/products/marvin/>. Acesso em: 4 mar. 2025.
4. HAUSMAN, D. M. What Is Cancer? *Perspectives in Biology and Medicine*, v. 62, n. 4, p. 778-784, 2019. DOI: 10.1353/pbm.2019.0046.
5. KASHYAP, V. K. et al. Small Molecule with Big Impact: Metarrestin Targets the Perinucleolar Compartment in Cancer Metastasis. *Cells*, v. 13, n. 24, p. 2053, 2024. DOI: 10.3390/cells13242053.
6. MAKEYEV, E. V.; HUANG, S. The perinucleolar compartment: structure, function, and utility in anti-cancer drug development. *Nucleus*, v. 15, n. 1, 2024. DOI: 10.1080/19491034.2024.2306777.
7. SCHWARTZ, S. M. Epidemiology of Cancer. *Clinical Chemistry*, v. 70, n. 1, p. 140-149, 2024. DOI: 10.1093/clinchem/hvad202.
8. 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. DOI: 10.1002/jcc.21334.