REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

TRIAGEM ADMET *IN SILICO* E DOCKING MOLECULAR DE FITOCOMPOSTOS ASSOCIADOS À *Cannabis sativa* L. COM POTENCIAL ANTITUBERCULOSO PREDITO

IN SILICO ADMET SCREENING AND MOLECULAR DOCKING OF PHYTOCOMPOUNDS ASSOCIATED WITH *Cannabis sativa* L. WITH PREDICTED ANTITUBERCULAR POTENTIAL

CRIBADO ADMET *IN SILICO* Y ACOPLAMIENTO MOLECULAR DE FITOCOMPUESTOS ASOCIADOS A *Cannabis sativa* L. CON POTENCIAL ANTITUBERCULOSO PREDICHO

Gabrielle Maia Pismel
Graduando em Farmácia, Universidade Federal do Pará (UFPA), Brasil.
E-mail: gabrielle.pismel@ics.ufpa.br

Andressa de Paula Amaral Sanches
Mestranda do programa de Química Medicinal, Universidade Federal do Pará (UFPA), Brasil.
E-mail: andressapaulasanches@gmail.com

Wellington Lopes de Sousa Filho
Mestrando do programa de Química Medicinal, Universidade Federal do Pará (UFPA), Brasil.
E-mail: wellington.filho@ics.ufpa.br

Alessandro Quaresma Durães de Sousa
Mestrando do programa de Química Medicinal, Universidade Federal do Pará (UFPA), Brasil.
E-mail: alessandroduraes10@gmail.com

Lucas Piani Corrêa
Mestrando do programa de Química Medicinal, Universidade Federal do Pará (UFPA), Brasil.
E-mail: lucaspiani11@gmail.com

Agnaldo da Silva Carneiro
Doutor em Química, Universidade Federal do Pará (UFPA), Brasil.
E-mail: agnaldosc@ufpa.br

Resumo

A tuberculose permanece como um importante problema de saúde pública, agravado pelo surgimento de cepas resistentes aos tratamentos disponíveis. Nesse contexto, ferramentas computacionais podem contribuir para a triagem inicial de moléculas com potencial de interação com alvos essenciais

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

de *Mycobacterium tuberculosis*. Este estudo avaliou fitocompostos associados à *Cannabis sativa* L. por meio de predição ADMET *in silico* e docking molecular frente às enzimas InhA e alanina racemase. Inicialmente, 157 fitocompostos foram submetidos à avaliação de 49 parâmetros, incluindo oito descritores físico-químicos calculados por RDKit e 41 endpoints farmacocinéticos e toxicológicos preditos por modelos Chemprop-RDKit. Após análise multicritério, 48 compostos foram priorizados para as etapas subsequentes. As estruturas PDB 6SQ9 e 6SCZ foram utilizadas para representar InhA e alanina racemase, respectivamente, preservando-se os cofatores NAD^+ e PLP como referências estruturais dos sítios catalíticos. O protocolo de docking para InhA foi validado por redocking, apresentando RMSD de 1,825 Å. Cannabisin E apresentou a melhor energia de ligação predita para InhA, com -10,3 kcal.mol^{-1}, seguida por Cannabisin C – Lignanamide, com -9,3 kcal.mol^{-1}. Para alanina racemase, Rutin – Flavonoids apresentou o resultado mais favorável, com -9,3 kcal.mol^{-1}, enquanto Cannabisin C – Lignanamide apresentou -9,0 kcal.mol^{-1}. As interações envolveram ligações de hidrogênio, contatos de van der Waals, interações hidrofóbicas e aromáticas. Apesar dos resultados favoráveis de docking, foram identificadas limitações relacionadas à permeabilidade, biodisponibilidade, polaridade, massa molecular e possíveis alertas toxicológicos. Conclui-se que os compostos avaliados apresentam potencial antituberculose predito *in silico*, devendo ser submetidos a estudos de otimização química e validação experimental.
Palavras-chave: *Cannabis sativa*; tuberculose; ADMET; docking molecular; InhA; alanina racemase.

Abstract

Tuberculosis remains a major public health concern, further aggravated by the emergence of strains resistant to available treatments. In this context, computational tools can support the initial screening of molecules with potential interactions with essential targets of *Mycobacterium tuberculosis*. This study evaluated phytocompounds associated with *Cannabis sativa* L. through *in silico* ADMET prediction and molecular docking against the enzymes InhA and alanine racemase. Initially, 157 phytocompounds were assessed using 49 parameters, including eight physicochemical descriptors calculated with RDKit and 41 pharmacokinetic and toxicological endpoints predicted by Chemprop-RDKit models. Following a multicriteria analysis, 48 compounds were prioritized for subsequent stages. The PDB structures 6SQ9 and 6SCZ were used to represent InhA and alanine racemase, respectively, while the NAD^+ and PLP cofactors were preserved as structural references for the catalytic sites. The docking protocol for InhA was validated by redocking, yielding an RMSD of 1.825 Å. Cannabisin E showed the most favorable predicted binding energy for InhA, at -10.3 kcal.mol^{-1}, followed by Cannabisin C – Lignanamide, at -9.3 kcal.mol^{-1}. For alanine racemase, Rutin – Flavonoids showed the most favorable result, at -9.3 kcal.mol^{-1}, whereas Cannabisin C – Lignanamide reached -9.0 kcal.mol^{-1}. The predicted complexes involved hydrogen bonds, van der Waals contacts, hydrophobic interactions, and aromatic interactions. Despite the favorable docking results, limitations related to permeability, bioavailability, polarity, molecular weight, and potential toxicological alerts were

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

identified. The evaluated compounds therefore showed predicted *in silico* antituberculosis potential, although chemical optimization and experimental validation are still required.
Keywords: *Cannabis sativa*; tuberculosis; ADMET; molecular docking; InhA; alanine racemase.

Resumen

La tuberculosis continúa siendo un importante problema de salud pública, agravado por la aparición de cepas resistentes a los tratamientos disponibles. En este contexto, las herramientas computacionales pueden contribuir al cribado inicial de moléculas con potencial de interacción con dianas esenciales de *Mycobacterium tuberculosis*. Este estudio evaluó fitocompuestos asociados a *Cannabis sativa* L. mediante predicción ADMET *in silico* y acoplamiento molecular frente a las enzimas InhA y alanina racemasa. Inicialmente, se analizaron 157 fitocompuestos mediante 49 parámetros, incluidos ocho descriptores fisicoquímicos calculados con RDKit y 41 endpoints farmacocinéticos y toxicológicos predichos por modelos Chemprop-RDKit. Después de un análisis multicriterio, se priorizaron 48 compuestos para las etapas posteriores. Las estructuras PDB 6SQ9 y 6SCZ se utilizaron para representar InhA y alanina racemasa, respectivamente, y se conservaron los cofactores NAD^+ y PLP como referencias estructurales de los sitios catalíticos. El protocolo de docking para InhA fue validado mediante redocking, con un RMSD de 1,825 Å. Cannabisin E presentó la energía de unión predicha más favorable para InhA, con -10,3 $kcal.mol^{-1}$, seguida de Cannabisin C – Lignanamide, con -9,3 $kcal.mol^{-1}$. Para la alanina racemasa, Rutin – Flavonoids presentó el resultado más favorable, con -9,3 $kcal.mol^{-1}$, mientras que Cannabisin C – Lignanamide alcanzó -9,0 $kcal.mol^{-1}$. Los complejos predichos mostraron enlaces de hidrógeno, contactos de van der Waals e interacciones hidrofóbicas y aromáticas. A pesar de los resultados favorables del docking, se identificaron limitaciones relacionadas con permeabilidad, biodisponibilidad, polaridad, masa molecular y posibles alertas toxicológicas. Se concluye que los compuestos evaluados presentan potencial antituberculoso predicho *in silico*, aunque requieren optimización química y validación experimental.
Palabras clave: *Cannabis sativa*; tuberculosis; ADMET; acoplamiento molecular; InhA; alanina racemasa.

1. Introdução

A tuberculose é uma doença infecciosa e transmissível causada por *Mycobacterium tuberculosis*, que acomete predominantemente o sistema respiratório, embora possa atingir outros órgãos e tecidos (Ministério da Saúde, 2022). Apesar dos avanços no diagnóstico e no tratamento, a doença permanece como um importante problema de saúde pública global. Em 2023, estimou-se que 10,8 milhões de pessoas desenvolveram tuberculose, evidenciando sua elevada

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

carga epidemiológica e a persistência de novos casos em diferentes regiões do mundo (Organização Mundial da Saúde, 2024). A transmissão ocorre principalmente por via aérea, por meio da inalação de aerossóis contendo bacilos eliminados por indivíduos com tuberculose pulmonar ativa durante a fala, tosse ou espirro (Lan *et al*., 2025). A identificação de *M. tuberculosis* como agente etiológico da doença por Robert Koch, em 1882, representou um marco para a microbiologia e contribuiu para o desenvolvimento de métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas mais eficazes (Senelle *et al*., 2023). Contudo, a persistência da doença e o surgimento de cepas resistentes aos tratamentos convencionais reforçam a necessidade de novas abordagens terapêuticas para o controle da tuberculose (Dheda *et al*., 2024).

No cenário da busca por novas estratégias terapêuticas, ferramentas computacionais vêm desempenhando um papel cada vez mais importante na descoberta de fármacos, principalmente pela capacidade de acelerar a triagem inicial de compostos, otimizar etapas do desenvolvimento farmacêutico e reduzir custos experimentais. A inteligência artificial tem se consolidado como uma das estratégias centrais na triagem de grandes bases de dados químicos e biológicos, auxiliando na seleção de moléculas com maior potencial terapêutico para análises mais detalhadas. A partir dessa seleção, métodos de modelagem molecular *in silico* são empregados para avaliar propriedades farmacocinéticas, toxicológicas e o potencial de interação entre moléculas bioativas e alvos terapêuticos. Entre essas ferramentas, destaca-se a docagem molecular, que permite prever a interação entre um ligante e uma proteína-alvo, estimando a afinidade de ligação e as principais Interações intermolecularesres envolvidas (Pinzi; Rastelli, 2019).

Entre os compostos investigados para o desenvolvimento de novos agentes antimicobacterianos, os fitocompostos de *Cannabis sativa* L. têm despertado crescente interesse devido à diversidade de suas propriedades biológicas e farmacológicas. A planta contém uma ampla variedade de metabólitos secundários, incluindo canabinoides, terpenos e flavonoides, muitos dos quais apresentam atividades anti-inflamatória, antioxidante, imunomoduladora e

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

antimicrobiana (Blaskovich *et al*., 2021). Essas propriedades têm impulsionado investigações voltadas para sua aplicação em diferentes condições clínicas, incluindo doenças neurodegenerativas, processos inflamatórios crônicos, distúrbios neurológicos e infecções bacterianas (O'Sullivan *et al*., 2023). Além disso, a diversidade estrutural desses compostos e a possibilidade de modificações moleculares ampliam seu potencial como fonte de novos candidatos a fármacos (Morales *et al*., 2021).

A integração entre triagem ADMET e docagem molecular representa uma estratégia promissora para a identificação de candidatos terapêuticos contra a tuberculose. Essas ferramentas permitem avaliar de forma rápida e eficiente o potencial farmacológico de compostos bioativos, bem como sua interação com alvos moleculares essenciais para a sobrevivência de *Mycobacterium tuberculosis*. Diante disso, este estudo investigou fitocompostos associados à *Cannabis sativa* L. por meio de ferramentas computacionais aplicadas à descoberta de fármacos, com o objetivo de identificar moléculas com potencial antituberculose predito *in silico*, a serem futuramente validadas por estudos experimentais.

2. Referencial Teórico

2.1 Tuberculose.

A tuberculose é uma doença infecciosa causada por bactérias do complexo *Mycobacterium tuberculosis*. A transmissão ocorre pela inalação de aerossóis contendo bacilos viáveis, que alcançam os alvéolos pulmonares e iniciam o processo infeccioso. A doença acomete principalmente os pulmões, embora também possa manifestar-se em outros órgãos e sistemas, caracterizando as formas extrapulmonares (Warner *et al*., 2025).

Após a infecção, a *Mycobacterium tuberculosis* interage diretamente com células do sistema imune inato, especialmente macrófagos e células dendríticas. Entretanto, a bactéria possui sofisticados mecanismos de virulência que lhe permitem sobreviver no ambiente intracelular, evadir respostas imunológicas e estabelecer uma infecção persistente. Essa capacidade de adaptação favorece a formação de granulomas, estruturas organizadas compostas por células imunes que atuam simultaneamente no controle da disseminação bacteriana e na

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

manutenção da infecção latente (Rahlwes *et al*., 2023).

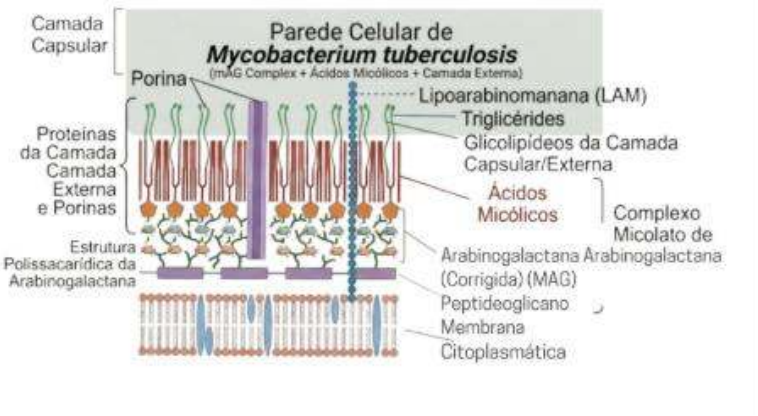
A patogênese da tuberculose resulta da interação entre os fatores de virulência da *Mycobacterium tuberculosis* e os mecanismos de defesa do hospedeiro. Após a inalação dos bacilos, estes alcançam os alvéolos pulmonares e são fagocitados por macrófagos. No entanto, a bactéria possui mecanismos que lhe permitem sobreviver no ambiente intracelular, favorecendo o estabelecimento da infecção e a formação de granulomas (Dartois; Dick, 2024). Em muitos indivíduos, a resposta imunológica é capaz de controlar a multiplicação do bacilo sem promover sua completa eliminação. Contudo, alterações no sistema imunológico podem favorecer a reativação da doença, levando ao desenvolvimento da tuberculose ativa e à consequente transmissão para novos hospedeiros. Esse processo contribui para a manutenção da cadeia epidemiológica da doença e para sua elevada persistência em diferentes regiões do mundo (Carabalí-Isajar *et al*., 2023).

Nas últimas décadas, avanços na compreensão da biologia e patogenicidade de *Mycobacterium tuberculosis* evidenciaram sua capacidade de adaptação metabólica, evasão imune e persistência intracelular, fatores que contribuem para sua sobrevivência e resistência a medicamentos (Dartois; Dick, 2024). A crescente ocorrência de cepas resistentes reforça a necessidade de novos alvos terapêuticos, especialmente proteínas essenciais como InhA e alanina racemase, envolvidas na biossíntese da parede celular bacteriana (Figura 1) (Warner *et al*., 2025).

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

Figura 1. Parede celular da tuberculose.



Fonte: Elaborado pelo autor com auxílio de ferramenta de inteligência artificial generativa (2026).

2.2 Fitocompostos associados a *Cannabis sativa L.*

Cannabis sativa L. é uma espécie vegetal pertencente à família Cannabaceae, reconhecida por sua relevância medicinal, industrial e científica. A planta apresenta ampla variabilidade morfológica, genética e fitoquímica, o que favorece sua adaptação a diferentes ambientes e explica sua utilização em distintos contextos terapêuticos, econômicos e biotecnológicos. Essa diversidade também torna a espécie uma importante fonte de metabólitos secundários biologicamente ativos, com crescente interesse para a pesquisa farmacêutica e o desenvolvimento de novos produtos naturais (Wright *et al*., 2024). A composição química de *Cannabis sativa* L. inclui canabinoides, terpenos, flavonoides, lignanamidas e compostos fenólicos, classes associadas a diferentes atividades biológicas (Omotayo *et al*., 2024). Embora os canabinoides sejam os constituintes mais conhecidos, outros fitocompostos presentes na planta também têm sido investigados por apresentarem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e neuroprotetoras. Esses efeitos são relevantes porque estão relacionados à modulação de processos celulares envolvidos no estresse oxidativo, na resposta inflamatória e na interação com alvos moleculares de interesse terapêutico (Lee *et al*., 2024).

Nesse contexto, a diversidade estrutural dos metabólitos de *Cannabis sativa* L. favorece sua interação com proteínas e enzimas por meio de ligações de

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

hidrogênio, interações hidrofóbicas e contatos eletrostáticos. Essas características sustentam o uso da espécie em estudos de prospecção farmacológica, docking molecular, modelagem computacional e avaliação farmacocinética. Assim, *Cannabis sativa* L. configura uma matriz vegetal promissora para a identificação de moléculas bioativas com possível aplicação no desenvolvimento de agentes terapêuticos voltados a doenças infecciosas e inflamatórias (Peres *et al*., 2024).

2.3 Predição ADMET

A avaliação ADMET, referente aos parâmetros de absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade, constitui uma etapa importante nos estudos de prospecção farmacológica *in silico*. Essa abordagem permite estimar preliminarmente o comportamento farmacocinético e o perfil de segurança de moléculas bioativas, auxiliando na identificação de compostos com maior probabilidade de apresentar biodisponibilidade adequada, estabilidade metabólica e menor risco toxicológico (Swanson *et al*., 2024). A absorção corresponde à capacidade de uma molécula atravessar barreiras biológicas e alcançar a circulação sistêmica, sendo influenciada por propriedades como lipofilicidade, solubilidade, polaridade, massa molecular e permeabilidade intestinal. A distribuição relaciona-se à dispersão do composto pelos tecidos e pode envolver fatores como ligação a proteínas plasmáticas, volume de distribuição e passagem por barreiras fisiológicas. O metabolismo compreende as transformações químicas sofridas pela molécula no organismo, especialmente por enzimas hepáticas, podendo gerar metabólitos ativos, inativos ou tóxicos. A excreção corresponde à eliminação do composto e de seus metabólitos, principalmente pelas vias renal e hepatobiliar, influenciando sua meia-vida e duração de ação. A toxicidade, por sua vez, permite estimar riscos como mutagenicidade, hepatotoxicidade, cardiotoxicidade e carcinogenicidade (Jung *et al*., 2024). Em estudos computacionais, esses parâmetros são avaliados por plataformas preditivas baseadas em descritores moleculares, modelos de aprendizado de máquina e bancos de dados farmacocinéticos e toxicológicos. Embora não substitua os ensaios experimentais, a análise ADMET fornece uma triagem inicial útil para

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

priorizar moléculas com melhor equilíbrio entre propriedades farmacocinéticas e perfil de segurança (Swanson *et al*., 2024).

No caso de fitocompostos associados à *Cannabis sativa* L., essa avaliação é particularmente relevante devido à diversidade estrutural de seus metabólitos secundários. Assim, a integração entre análise ADMET e docking molecular permite avaliar não apenas a afinidade predita com o alvo, mas também aspectos relacionados à viabilidade farmacocinética e toxicológica dos compostos, contribuindo para a seleção racional de candidatos para estudos posteriores (Morales *et al*., 2021; Swanson *et al*., 2024).

2.4 Docking molecular.

O docking molecular fundamenta-se na simulação computacional do acoplamento entre um ligante e o sítio ativo de uma proteína, possibilitando identificar conformações energeticamente estáveis e estimar o potencial farmacológico de compostos candidatos (Potlitz *et al*. 2023). A técnica busca prever como uma molécula se orienta no interior do sítio de ligação do alvo biológico, bem como avaliar a intensidade das interações responsáveis pela formação e estabilidade do complexo proteína-ligante (Aguiar *et al*., 2024).

Durante a simulação, diferentes conformações espaciais do ligante são geradas e avaliadas por funções matemáticas capazes de estimar a energia de ligação do complexo formado. Em geral, interações mais favoráveis estão associadas a menores valores de energia, indicando maior estabilidade e afinidade entre as moléculas envolvidas (Dartois; Dick, 2024). As interações observadas podem incluir ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas, forças eletrostáticas e forças de *van der Waals*, fatores que contribuem para o reconhecimento molecular entre o ligante e o alvo biológico. A análise desses parâmetros fornece informações importantes sobre possíveis mecanismos de ação e sobre o potencial biológico dos compostos avaliados. Devido a sua capacidade de predizer interações moleculares de forma rápida e com menor custo em comparação às abordagens experimentais, a ancoragem molecular tornou-se uma ferramenta amplamente utilizada na descoberta e no planejamento racional de

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

fármacos (Aguiar *et al*., 2024).

3. Metodologia

3.1 Predição ADMET através da Plataforma ADMET-AI

A avaliação das propriedades farmacocinéticas e toxicológicas foi realizada utilizando a plataforma ADMET-AI, desenvolvida para predição em larga escala de propriedades relacionadas à absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET) de pequenas moléculas por meio de modelos de aprendizado de máquina. A plataforma emprega a arquitetura Chemprop-RDKit, que integra redes neurais em grafos (*Graph Neural Networks* – GNNs) aos descritores moleculares calculados pelo pacote RDKit, permitindo a predição simultânea de múltiplos parâmetros ADMET a partir da estrutura química da molécula. Os modelos disponibilizados pela plataforma foram treinados em 41 conjuntos de dados do Therapeutics Data Commons (TDC), abrangendo propriedades de regressão e classificação relacionadas ao perfil farmacocinético e toxicológico de compostos bioativos (Swanson *et al*., 2024).

Como entrada para a plataforma, foi utilizado um conjunto de 157 fitocompostos, compostos estudados por pesquisadores da Universidad del Magdalena, na Colombia. As moléculas foram organizados em planilha contendo nomenclatura química e representação estrutural no formato SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*), apresentada na Tabela suplementar S1. A utilização da notação SMILES permitiu a padronização das estruturas químicas e a submissão automatizada dos compostos para análise computacional (Weininger, 1988).

Para cada molécula, a ADMET-AI forneceu a predição de 49 parâmetros, correspondentes a 41 endpoints ADMET e oito descritores físico-químicos calculados pelo RDKit. Entre os parâmetros obtidos incluem-se propriedades relacionadas à absorção intestinal, permeabilidade em modelos biológicos, distribuição tecidual, metabolismo mediado por enzimas do citocromo P450, excreção, toxicidade e características de *drug-likeness*, permitindo uma caracterização preliminar do perfil farmacocinético dos fitocompostos avaliados

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

(Swanson *et al*., 2024). A descrição completa dos parâmetros empregados encontra-se apresentada na Tabela Suplementar S2.

Os compostos foram posteriormente submetidos a uma etapa de priorização baseada em abordagem multicritério, considerando simultaneamente os parâmetros de absorção intestinal humana (HIA), permeabilidade passiva estimada por PAMPA, biodisponibilidade oral, número de violações à Regra dos Cinco de Lipinski, área de superfície polar topológica (TPSA), coeficiente de partição octanol/água (LogP), mutagenicidade predita pelo teste de Ames, potencial de bloqueio do canal hERG e estado de protonação em pH fisiológico (7,4) (Jung *et al*., 2024).

Adicionalmente, foi realizada a avaliação do estado de protonação dos compostos priorizados em pH fisiológico (7,4). Inicialmente, os grupos ionizáveis foram identificados por meio de padrões SMARTS implementados na biblioteca RDKit. Em seguida, a fração ionizada foi estimada utilizando valores representativos de pKa e a equação de Henderson–Hasselbalch. Compostos com fração ionizada igual ou superior a 50% foram classificados como predominantemente ionizados, permitindo sua categorização nos estados neutro, catiônico, aniônico ou zwitteriônico (Po; Senozan, 2001). Essa etapa foi incorporada ao processo de priorização devido à reconhecida influência do estado de ionização sobre propriedades farmacocinéticas, como permeabilidade por membranas biológicas, solubilidade, distribuição e interação molecular.

3.2 Seleção e Identificação dos Alvos Moleculares.

A seleção dos alvos moleculares foi conduzida por meio de revisão bibliográfica direcionada a proteínas essenciais de *Mycobacterium tuberculosis* previamente descritas como alvos terapêuticos relevantes. Foram consultados artigos científicos e bancos de dados especializados, incluindo Protein Data Bank (PDB), UniProt, ChEMBL, DrugBank e PubChem, com o objetivo de identificar proteínas envolvidas em processos fundamentais para a sobrevivência, virulência e manutenção da parede celular bacteriana (Berman *et al*., 2000).

Com base nesses critérios, foram selecionadas as proteínas InhA (*enoyl-acyl carrier protein reductase*) e alanina racemase (Figura 2). A InhA constitui uma

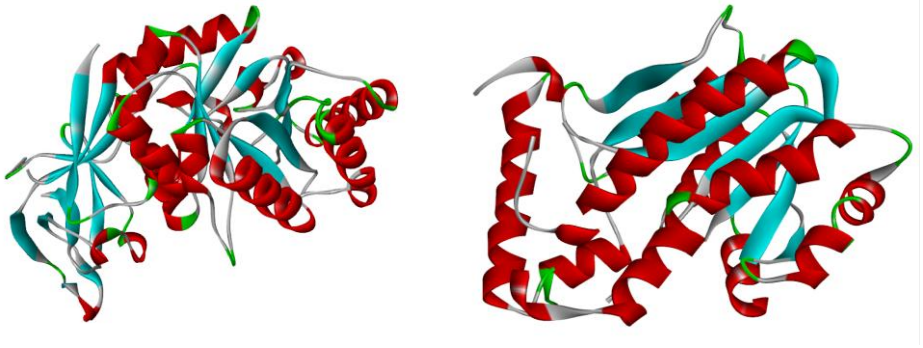
REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

enzima NAD^+/NADH-dependente envolvida na biossíntese de ácidos micólicos, componentes essenciais da parede celular micobacteriana (Marrakchi *et al*., 2000). A alanina racemase é uma enzima dependente de piridoxal-5'-fosfato (PLP), relacionada à conversão de L-alanina em D-alanina, etapa fundamental para a biossíntese do peptideoglicano bacteriano (Anthony *et al*., 2011). Na estrutura cristalográfica utilizada, o PLP encontra-se associado ao produto de reação/aduto derivado da D-cicloserina, fármaco antituberculose que atua sobre enzimas envolvidas na biossíntese do peptideoglicano (Bruning *et al*., 2011). Por essa razão, a estrutura do PLP foi cuidadosamente restaurada para garantir a configuração do sítio ativo em seu estado nativo, ou seja, o que antecede a reação.

Para as análises, foram utilizadas as estruturas cristalográficas depositadas no Protein Data Bank sob os códigos PDB 6SQ9, correspondente à InhA em complexo com NAD^+, e PDB 6SCZ, referente à alanina racemase associada ao cofator PLP (Berman *et al*., 2000).

Figura 2. Complexo obtido do banco de dados de proteínas PDB (a) 6SQ9 e (b) 6SCZ.



(a) InhA (b) Alanina racemase

Fonte: Produção própria a partir de análises realizadas no software Discovery Studio Visualizer (2026).

3.3 Preparação dos receptores

As estruturas cristalográficas tridimensionais das proteínas InhA (PDB ID: 6SQ9) e alanina racemase (PDB ID: 6SCZ) foram obtidas no Protein Data Bank (PDB) (Berman *et al*., 2000). A inspeção estrutural inicial foi realizada nos softwares PyMOL® versão 3.1 e UCSF Chimera® versão 1.19, permitindo verificar a integridade das estruturas cristalográficas, identificar cadeias polipeptídicas,

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

cofatores, ligantes cocristalizados, moléculas de água e demais heteroátomos presentes nos arquivos PDB (Pettersen *et al*., 2004).

Posteriormente, as proteínas foram preparadas no AutoDockTools® versão 1.5.7 mediante remoção das moléculas de água não essenciais, manutenção dos cofatores biologicamente relevantes, adição de hidrogênios polares e atribuição das cargas parciais de Gasteiger. Ao final dessa etapa, os receptores foram convertidos para o formato PDBQT, compatível com o AutoDock Vina® versão 1.2.5 (Eberhardt *et al*., 2021).

Na preparação da InhA, o cofator NAD^+ foi mantido em sua conformação cristalográfica devido ao seu papel estrutural e funcional no reconhecimento molecular dos ligantes. Para a alanina racemase, o cofator piridoxal-5'-fosfato (PLP) também foi preservado, considerando sua participação direta no mecanismo catalítico da enzima.

3.4 Validação do protocolo de docking

A confiabilidade do protocolo de docking foi avaliada por meio de redocking do ligante cocristalizado da estrutura 6SQ9, conforme recomendado para validação de protocolos de docagem molecular (Hevener *et al*., 2009). Inicialmente, o ligante cristalográfico foi separado da proteína e preparado individualmente, enquanto o receptor permaneceu contendo o cofator NAD^+ em sua conformação original.

A região de busca foi definida com base na posição experimental do ligante cocristalizado, empregando exatamente os mesmos parâmetros utilizados posteriormente nas simulações de docking dos fitocompostos. Após o redocking, a pose de maior afinidade foi comparada à conformação cristalográfica por meio do cálculo do Root Mean Square Deviation (RMSD) (Hevener *et al*., 2009).

Para a estrutura 6SCZ, correspondente à alanina racemase, não foi realizada validação por redocking em razão da ausência de um ligante cristalográfico adequado para comparação estrutural. Nesse caso, o PLP foi utilizado como referência para a definição do sítio catalítico, de modo que os resultados obtidos para essa enzima foram interpretados com caráter exploratório.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

3.5 Docking molecular

As simulações de docking molecular foram conduzidas utilizando o AutoDock Vina® versão 1.2.5 (Eberhardt *et al*., 2021), com o objetivo de investigar o potencial de interação dos fitocompostos selecionados com as enzimas InhA e alanina racemase de *Mycobacterium tuberculosis*.

As estruturas tridimensionais das moléculas dos ligantes foram convertidas em conformações energeticamente mais estáveis por meio de cálculos quânticos de minimização de energia utilizando o programa Gaussian 03 (Hohenberg, 1964), com o método DFT, funcional híbrido B3LYP e conjunto de base 6-31G(d,p) (Lee, 1988). Os compostos otimizados foram posteriormente convertidos para o formato PDBQT, compatível com o algoritmo de docking molecular.

As regiões de acoplamento foram definidas com base nas estruturas cristalográficas dos receptores, utilizando como referência a localização dos cofatores catalíticos e dos ligantes cocristalizados, de forma a restringir a busca às cavidades biologicamente relevantes para o reconhecimento molecular.

Para a InhA (PDB 6SQ9), o grid box foi centralizado nas coordenadas x = 24,141; y = −27,273; z = 35,800, com dimensões de 40 × 40 × 40 Å, abrangendo integralmente o sítio ativo associado ao cofator NAD^+.

Para a alanina racemase (PDB 6SCZ), a caixa de busca foi centralizada em x = −20,000; y = 46,436; z = −5,283, com dimensões de 28 × 28 × 24 Å, contemplando a cavidade catalítica delimitada pelo cofator PLP.

Todas as simulações foram executadas utilizando os parâmetros cpu = 8, exhaustiveness = 8 e num_modes = 20, permitindo a geração de até vinte conformações de ligação para cada complexo proteína-ligante. Para cada composto, foi selecionada inicialmente a pose de menor energia livre de ligação, seguida de inspeção visual para verificar sua compatibilidade geométrica com o sítio ativo e a manutenção de interações coerentes com os resíduos catalíticos e cofatores essenciais.

As poses selecionadas foram analisadas nos softwares PyMOL® 2.5.4 e UCSF Chimera® 1.17.3, sendo posteriormente caracterizadas quanto à afinidade de

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

ligação, expressa em kcal/mol, e ao padrão de Interações intermolecularesestabelecidas com os resíduos do sítio ativo. Foram consideradas ligações de hidrogênio, contatos hidrofóbicos, interações eletrostáticas, contatos de van der Waals e interações envolvendo sistemas aromáticos, quando presentes. A interpretação dos resultados foi realizada de forma integrada, considerando a energia de ligação, a orientação espacial do ligante e sua compatibilidade estrutural com a arquitetura catalítica de cada enzima.

4. Resultados

4.1 Seleção dos Fitocompostos

A análise integrada dos parâmetros estudados permitiu a seleção dos 48 fitocompostos que apresentaram o conjunto mais favorável de propriedades farmacocinéticas e toxicológicas para prosseguimento nas etapas subsequentes do estudo. A relação completa desses compostos, juntamente com sua nomenclatura padronizada e representação em formato SMILES, encontra-se apresentada na Tabela Suplementar S3.

A seleção dos candidatos não foi baseada em critérios eliminatórios individuais. Os parâmetros ADMET foram interpretados de forma integrada, considerando que produtos naturais frequentemente apresentam propriedades físico-químicas distintas daquelas observadas em pequenas moléculas sintéticas. Dessa forma, violações isoladas à Regra dos Cinco de Lipinski, valores elevados de TPSA ou baixa biodisponibilidade predita foram considerados indicadores de possíveis limitações farmacocinéticas, sem implicar exclusão automática dos compostos. De modo semelhante, predições positivas para mutagenicidade (AMES) ou elevada probabilidade de bloqueio do canal hERG foram tratadas como alertas toxicológicos relevantes, sendo ponderadas em conjunto com os demais parâmetros durante a priorização dos candidatos. Essa estratégia permitiu selecionar moléculas

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

com o melhor equilíbrio global entre propriedades farmacocinéticas, perfil toxicológico e potencial para prosseguimento nas análises de modelagem molecular, reconhecendo que diversos fármacos clinicamente utilizados apresentam características que extrapolam os limites clássicos de *drug-likeness* (LIPINSKI *et al*., 2001).

4.2 Docking molecular

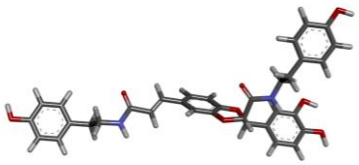
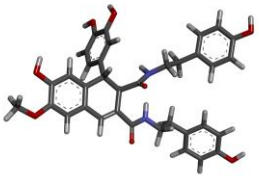
Os resultados da docagem molecular permitiram avaliar o potencial de interação in silico dos compostos estudados pela Universidad del Magdalena, na Colombia, com dois alvos moleculares de *Mycobacterium tuberculosis*: a enzima InhA e a alanina racemase. A análise foi realizada com base nas energias de ligação obtidas para cada complexo proteína-ligante, considerando que valores mais negativos indicam maior afinidade teórica predita no modelo computacional empregado. Entretanto, esses resultados devem ser interpretados como estimativas iniciais de interação molecular, não sendo suficientes, isoladamente, para confirmar atividade antituberculose.

O protocolo de docking da InhA foi validado por redocking , apresentando um RMSD de 1,825 Å . Os compostos Cannabisin E e Cannabisin C – Lignanamide apresentaram os melhores resultados entre os compostos avaliados, com energias de ligação de -10,3 kcal.mol^{-1} e -9,3 kcal.mol^{-1} (Tabela 1). O menor valor foi observado para Cannabisin E, sugerindo maior afinidade teórica com o sítio de interação da InhA. Cannabisin C – Lignanamide também apresentou desempenho relevante para esse alvo, indicando potencial de interação molecular com a enzima.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

Tabela 1. Energias de ligação dos compostos selecionados para a proteína InhA.

Composto	Energia de ligação (kcal.mol^{-1})
Cannabisin E 	-10,3
Cannabisin C – Lignanamide 	-9,3

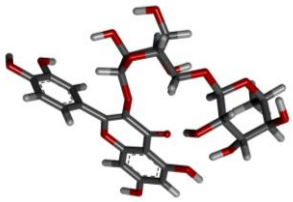
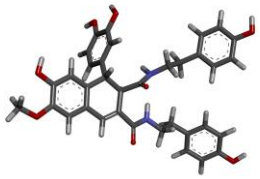
Fonte: O autor (2026).

Em relação à alanina racemase, os compostos Rutin – Flavonoids e Cannabisin C – Lignanamide apresentaram os melhores resultados de afinidade teórica, com energias de ligação de -9,3 kcal.mol^{-1} e -9,0 kcal.mol^{-1} (Tabela 2). O melhor desempenho foi observado para Rutin – Flavonoids, que apresentou o menor valor de energia de ligação entre os compostos selecionados para esse alvo. Cannabisin C – Lignanamide também se destacou por apresentar interação favorável com a alanina racemase, além de ter sido o único composto selecionado em comum entre os dois alvos moleculares avaliados.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

Tabela 2. Energias de ligação dos compostos selecionados para a proteína alanina racemase.

Composto	Energia de ligação (kcal.mol^{-1})
Rutin – Flavonoids 	-9.3
Cannabisin C – Lignanamide 	-9.0

Fonte: O autor (2026).

De modo geral, os resultados indicam que Cannabisin E apresentou melhor afinidade teórica predita para a InhA, enquanto Rutin – Flavonoids apresentou melhor desempenho frente à alanina racemase. Cannabisin C – Lignanamide destacou-se por aparecer entre os melhores resultados nos dois alvos avaliados, com energia de ligação de -9,3 kcal.mol^{-1} para InhA e -9,0 kcal.mol^{-1} para alanina racemase. Essa repetição sugere que o composto pode apresentar perfil de interação mais amplo no modelo de docagem utilizado, justificando sua inclusão nas análises comparativas posteriores.

Assim, Cannabisin E e Cannabisin C – Lignanamide foram selecionados para análise detalhada das interações com a InhA, enquanto Rutin – Flavonoids e Cannabisin C – Lignanamide foram selecionados para investigação das interações estabelecidas com a alanina racemase. Esses achados reforçam o caráter exploratório da triagem in silico e indicam compostos prioritários para análises complementares, incluindo avaliação das Interações intermoleculareses, comparação com os parâmetros ADMET previamente obtidos e, futuramente, validação experimental.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

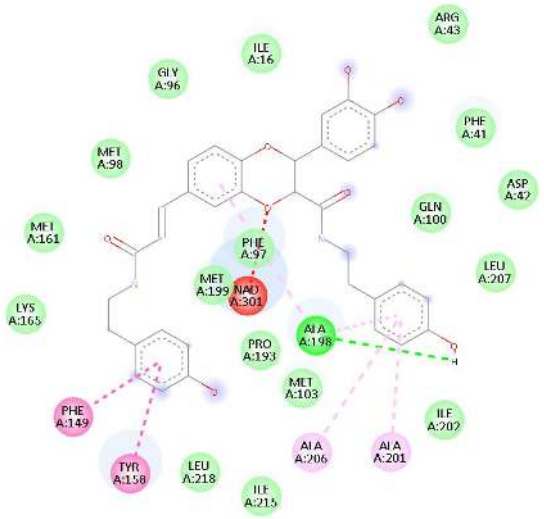
Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

4.2.1 Interações intermoleculares entre o Cannabisin E e a enzima InhA.

A análise do complexo formado entre Cannabisin E e a enzima InhA demonstrou que o ligante se acomoda de maneira favorável na cavidade de interação da proteína, apresentando energia de ligação de -10,3 kcal/mol. Esse valor indica afinidade teórica predita relevante no modelo de docagem molecular empregado, sugerindo a formação de um complexo proteína-ligante energeticamente favorável. A representação bidimensional evidenciou a participação de interações de hidrogênio, contatos aromáticos e hidrofóbicos, além de interações de van der Waals com resíduos distribuídos ao longo do sítio de ligação.

Na representação 2D (Figura 3), observou-se a participação do resíduo ALA A:198, que estabelece interação por ligação de hidrogênio com grupos funcionais do ligante, contribuindo para sua ancoragem na cavidade proteica. Esse tipo de interação é relevante para o reconhecimento molecular, pois auxilia na orientação espacial do composto dentro do sítio de ligação da InhA.

Figura 3. Estrutura 2D das Interações intermolecularesses entre Cannabisin E – Lignanamide e o Receptor InhA.



Fonte: Produção própria a partir de análises realizadas no software Discovery Studio Visualizer (2026).

Além disso, o composto apresentou interações aromáticas e hidrofóbicas importantes. Os resíduos PHE A:149 e TYR A:158 aparecem associados ao sistema aromático do ligante, compatíveis com contatos do tipo π-π empilhado, os quais favorecem a estabilização do núcleo aromático do Cannabisin E. Também foram

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

observadas interações do tipo π-alquil com resíduos como ALA A:201 e ALA A:206, reforçando a acomodação do ligante em regiões menos polares da cavidade enzimática.

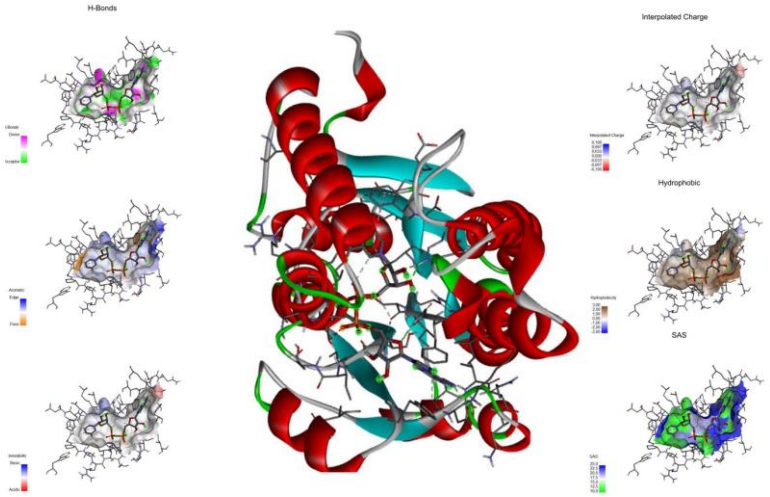
O entorno do ligante também apresenta diversos resíduos contribuindo por interações de van der Waals e complementaridade espacial, incluindo GLY A:96, ILE A:16, ARG A:43, PHE A:41, ASP A:42, GLN A:100, LEU A:207, ILE A:202, ILE A:215, LEU A:218, MET A:103, PRO A:193, MET A:161, LYS A:165 e MET A:98. Esses contatos sugerem bom preenchimento da cavidade e participação conjunta de diferentes regiões do sítio de ligação na estabilização do complexo. A proximidade com o cofator NAD^+ A:301, bem como com resíduos como PHE A:97 e MET A:199, também sugere que o ligante ocupa uma região funcionalmente relevante da proteína.

A análise tridimensional do complexo (Figura 4) reforçou esse padrão de interação. Os mapas de superfície indicaram regiões compatíveis com ligações de hidrogênio, interações aromáticas, hidrofobicidade, carga interpolada, ionizabilidade e superfície acessível ao solvente (SAS). O mapa de H-bonds evidenciou a presença de zonas doadoras e aceptoras próximas a diferentes porções do ligante, enquanto o mapa hidrofóbico mostrou regiões apolares favoráveis à acomodação dos anéis aromáticos. A análise da SAS indicou que o composto permanece parcialmente inserido no sítio ativo, com parte da estrutura protegida do solvente e parte ainda exposta ao meio, padrão compatível com bom encaixe molecular.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

Figura 4. Representação do complexo Cannabisin E–InhA obtido por docking molecular, evidenciando ligações de hidrogênio, interações aromáticas e hidrofóbicas, regiões ionizáveis, cargas interpoladas e superfície acessível ao solvente (SAS) no sítio ativo da proteína.



Fonte: Produção própria a partir de análises realizadas no software Discovery Studio Visualizer (2026).

Os resultados indicam que Cannabisin E apresenta um padrão de interação molecular favorável com a InhA, sustentado por ligação de hidrogênio com ALA A:198, interações aromáticas com PHE A:149 e TYR A:158, interações π-alquil com ALA A:201 e ALA A:206, além de ampla rede de contatos de van der Waals com resíduos adjacentes. A energia de ligação de -10,3 kcal/mol reforça seu potencial de interação *in silico* com esse alvo molecular, destacando-o como o composto com melhor afinidade teórica predita para a InhA entre os avaliados. Entretanto, por se tratar de evidência computacional preliminar, tais resultados não demonstram atividade biológica de forma direta, sendo necessária validação experimental para confirmação do potencial antituberculose.

4.2.2 Interações intermoleculares entre o Cannabisin C – Lignanamide e a enzima InhA.

Para a enzima InhA, o composto Cannabisin C – Lignanamide apresentou energia de ligação de -9,3 kcal.mol^{-1}, indicando afinidade teórica predita favorável no modelo de docagem molecular empregado. A análise bidimensional das interações demonstrou que o ligante se acomoda no sítio de interação da proteína por meio de um conjunto diversificado de contatos intermoleculares, incluindo ligações de hidrogênio convencionais, interações de van der Waals, ligações de hidrogênio do

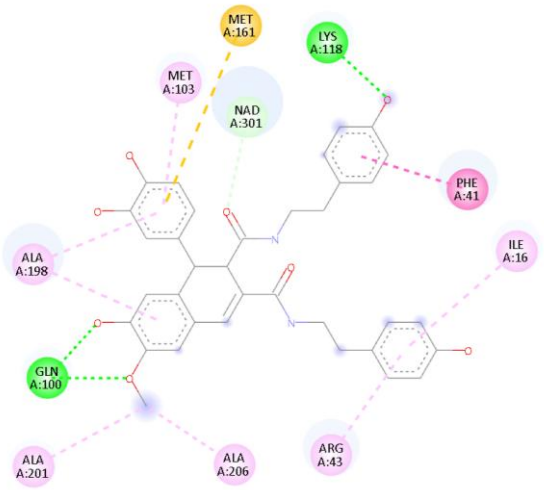
REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

tipo carbono-hidrogênio, interações hidrofóbicas do tipo alquil e π-alquil, além de alguns contatos desfavoráveis.

Na representação 2D (Figura 5), observou-se a formação de ligações de hidrogênio convencionais envolvendo resíduos como LYS A:165, GLY A:14 e ASP A:64, os quais contribuem para a estabilização do ligante na cavidade proteica. Essas interações são relevantes para o reconhecimento molecular, pois favorecem a ancoragem do composto no sítio de ligação da InhA. Além disso, foram identificadas interações do tipo carbono-hidrogênio com resíduos próximos ao ligante, contribuindo de maneira complementar para a manutenção da pose predita.

Figura 5. Estrutura 2D das Interações intermolecularеses entre Cannabisin C – Lignanamide e o Receptor InhA.



Fonte: Produção própria a partir de análises realizadas no software Discovery Studio Visualizer (2026).

O complexo também apresentou ampla rede de interações de van der Waals com resíduos como MET A:161, ALA A:22, ILE A:15, ILE A:16, PHE A:97, ILE A:122, GLN A:66, LEU A:63, VAL A:65, GLY A:96, ILE A:95, SER A:94, THR A:196, MET A:147, ASP A:148, GLY A:192, PRO A:193 e MET A:199. Esses contatos indicam bom preenchimento da cavidade de interação e auxiliam na estabilização do composto por complementaridade espacial com o sítio proteico.

Também foram observadas interações hidrofóbicas envolvendo resíduos como PHE A:149 e ALA A:191, compatíveis com contatos alquil e π-alquil. Essas interações são coerentes com a estrutura lignanamídica do Cannabisin C, que

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

apresenta regiões aromáticas capazes de estabelecer contatos hidrofóbicos e aromáticos com aminoácidos do sítio de ligação. Esse padrão contribui para a acomodação do ligante em regiões menos polares da proteína.

A análise tridimensional confirmou que o Cannabisin C – Lignanamide permanece parcialmente inserido na cavidade de interação da InhA. Os mapas de superfície indicaram regiões compatíveis com ligações de hidrogênio, interações aromáticas, hidrofobicidade, carga interpolada, ionizabilidade e área acessível ao solvente. O mapa de ligações de hidrogênio evidenciou pontos doadores e aceptores ao redor do ligante, enquanto o mapa hidrofóbico indicou regiões apolares próximas à estrutura do composto, reforçando a participação combinada de interações polares e hidrofóbicas na estabilização do complexo.

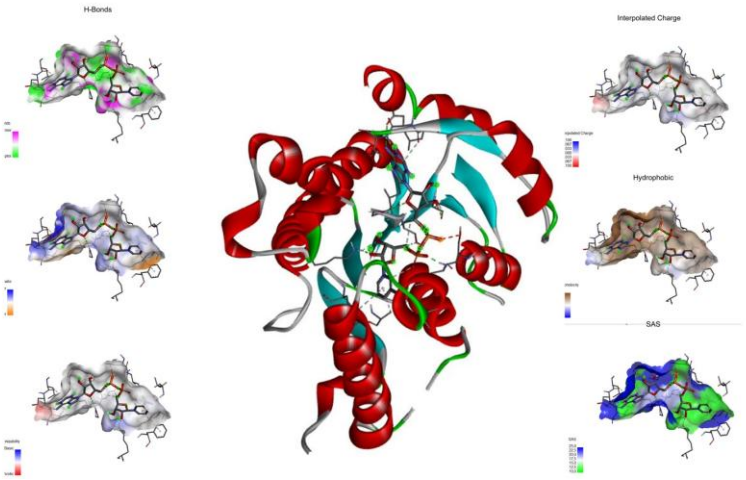
Apesar do padrão geral favorável, a representação 2D também indicou a presença de interações desfavoráveis, incluindo contatos do tipo doador-doador e aceptor-aceptor, envolvendo resíduos próximos ao ligante, como ILE A:194 e SER A:20. Esses contatos não anulam o potencial de interação do composto, mas devem ser considerados na interpretação crítica da pose, pois podem influenciar a estabilidade local do complexo e indicar pontos passíveis de otimização estrutural.

De modo geral, os resultados sugerem que Cannabisin C – Lignanamide apresenta um padrão de interação molecular favorável com a InhA, sustentado por ligações de hidrogênio, contatos hidrofóbicos, interações aromáticas e ampla rede de van der Waals. A energia de ligação de -9,3 $kcal.mol^{-1}$ reforça seu potencial de interação in silico com esse alvo molecular.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

Figura 6. Representação do complexo Cannabisin C – Lignanamide –InhA obtido por docking molecular, evidenciando ligações de hidrogênio, interações aromáticas e hidrofóbicas, regiões ionizáveis, cargas interpoladas e superfície acessível ao solvente (SAS) no sítio ativo da proteína.



Fonte: Produção própria a partir de análises realizadas no software Discovery Studio Visualizer (2026).

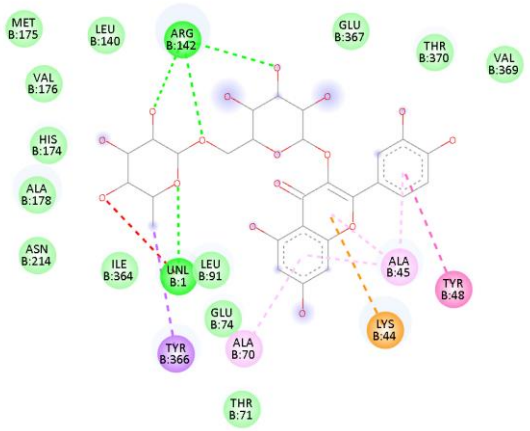
4.2.3 Interações intermoleculares entre Rutin – Flavonoids e Alanina racemase.

Para a enzima alanina racemase, o composto Rutin – Flavonoids apresentou energia de ligação de -9,3 kcal.mol^{-1}, indicando afinidade teórica predita favorável no modelo de docagem molecular empregado. A análise das Interações intermolecularеses (Figura 7) demonstrou que o ligante se acomoda no sítio de ligação da proteína por meio de uma rede diversificada de contatos, envolvendo principalmente ligações de hidrogênio convencionais, interações de van der Waals, além de interações π-cátion e π-alquil.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

Figura 7. Estrutura 2D das Interações intermolecularesentre Rutin – Flavonoids e o Receptor Alanina racemase.



Fonte: Produção própria a partir de análises realizadas no software Discovery Studio Visualizer (2026).

Na representação 2D, observou-se participação expressiva do resíduo ARG B:142, que estabeleceu múltiplas ligações de hidrogênio convencionais com grupos oxigenados do ligante. Esse padrão sugere importante contribuição desse resíduo para a ancoragem e estabilização do complexo, especialmente considerando a elevada quantidade de grupos hidroxila presentes na estrutura do Rutin. Também foi observada participação de UNL B:1 em interação por ligação de hidrogênio com o composto. Além das interações polares, o complexo apresentou ampla rede de contatos de van der Waals com resíduos adjacentes, incluindo MET B:175, LEU B:140, GLU B:367, THR B:370, VAL B:369, VAL B:176, HIS B:174, ALA B:178, ASN B:214, ILE B:364, GLU B:74 e THR B:71. Esses contatos contribuem para o preenchimento da cavidade e para a complementaridade espacial entre o ligante e o sítio ativo da enzima. Também foram identificadas interações aromáticas e hidrofóbicas envolvendo os anéis do Rutin. O resíduo LYS B:44 apresentou interação do tipo π-cátion, enquanto ALA B:45, TYR B:48, TYR B:366, ALA B:70 e LEU B:91 participaram de contatos do tipo π-alquil, contribuindo para a estabilização do núcleo aromático do ligante no interior da cavidade enzimática.

A análise tridimensional corroborou esse padrão de interação. Os mapas de superfície (Figura 8) indicaram regiões compatíveis com ligações de hidrogênio, interações aromáticas, hidrofobicidade, carga interpolada, ionizabilidade e superfície acessível ao solvente (SAS). O mapa de H-bonds evidenciou regiões doadoras e

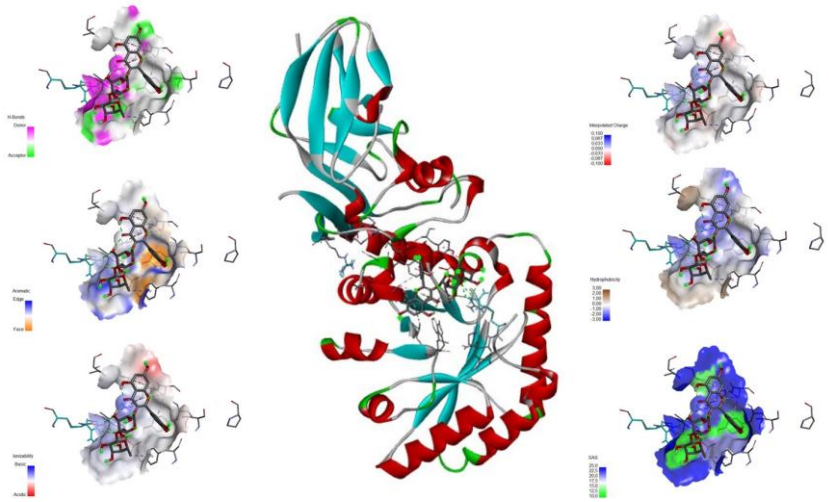
REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

aceptoras distribuídas ao redor do ligante, enquanto o mapa hidrofóbico mostrou a presença de áreas apolares próximas aos anéis aromáticos, compatíveis com os contatos π observados na análise bidimensional.

Os resultados indicam que Rutin – Flavonoids apresenta um padrão de interação molecular favorável com a alanina racemase, sustentado principalmente por múltiplas ligações de hidrogênio com ARG B:142, além de interações π-cátion com LYS B:44, contatos π-alquil com resíduos vizinhos e ampla rede de interações de van der Waals. A energia de ligação de -9,3 kcal.mol^{-1} reforça seu potencial de interação *in silico* com esse alvo molecular.

Figura 8. Representação do complexo Rutin – Flavonoids –Alanina racemase obtido por docking molecular, evidenciando ligações de hidrogênio, interações aromáticas e hidrofóbicas, regiões ionizáveis, cargas interpoladas e superfície acessível ao solvente (SAS) no sítio ativo da proteína.



Fonte: Produção própria a partir de análises realizadas no software Discovery Studio Visualizer (2026).

4.2.4 Interações intermoleculares entre Cannabisin C – Lignanamide e a enzima Alanina Racemase

Para a enzima alanina racemase, o composto Cannabisin C – Lignanamide apresentou energia de ligação de -9,0 kcal.mol^{-1}, indicando afinidade teórica predita favorável no modelo de docagem molecular empregado. A análise das Interações intermolecularesres demonstrou que o ligante se acomoda no sítio ativo da proteína por meio de uma combinação de ligações de hidrogênio, interações aromáticas e hidrofóbicas, além de contatos de van der Waals, os quais contribuem para a

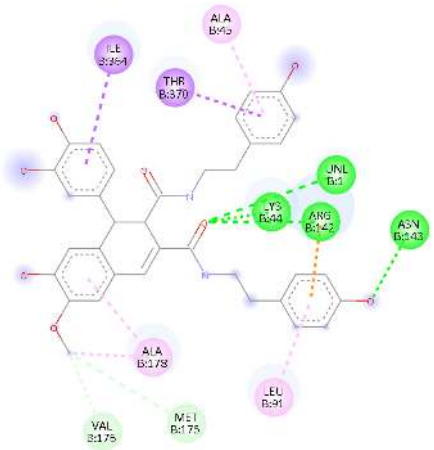
REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

estabilização do complexo proteína-ligante.

Na representação bidimensional (Figura 9), observou-se a participação de resíduos importantes como LYS B:44, ARG B:142 e ASN B:143, que estabeleceram interações por ligações de hidrogênio convencionais com grupos oxigenados presentes na estrutura do Cannabisin C – Lignanamide. Essas interações são particularmente relevantes para a ancoragem do ligante no sítio de ligação, favorecendo o reconhecimento molecular e a manutenção da pose predita. Também foi observada a participação de UNL B:1, contribuindo para o padrão de interação polar na cavidade enzimática.

Figura 9. Estrutura 2D das Interações intermolecularеses entre Cannabisin C – Lignanamide e o Receptor Alanina racemase.



Fonte: Produção própria a partir de análises realizadas no software Discovery Studio Visualizer (2026).

Além das interações polares, o composto apresentou interações aromáticas e hidrofóbicas com diferentes resíduos do sítio ativo. Os resíduos ILE B:364, THR B:370 e ALA B:45 aparecem associados a contatos com o sistema aromático do ligante, compatíveis com interações do tipo π-alquil / π-sigma / hidrofóbicas, dependendo da geometria local observada. Também foram verificados contatos hidrofóbicos adicionais com ALA B:178 e LEU B:91, os quais contribuem para a estabilização do núcleo aromático do composto na cavidade proteica.

A análise do entorno do ligante também evidenciou a participação de resíduos como VAL B:176 e MET B:175, os quais contribuem por contatos de van der Waals e complementaridade espacial. Esse conjunto de interações sugere bom encaixe do Cannabisin C – Lignanamide na cavidade da alanina racemase, combinando

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

adequadamente regiões polares e apolares da molécula com o microambiente químico do sítio de ligação.

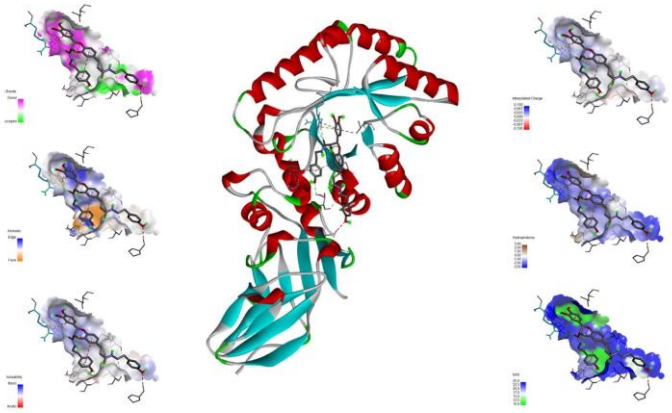
A representação tridimensional do complexo reforçou essa interpretação. Os mapas de superfície (Figura 10) mostraram regiões compatíveis com ligações de hidrogênio, interações aromáticas, hidrofobicidade, carga interpolada, ionizabilidade e superfície acessível ao solvente (SAS). O mapa de H-bonds indicou zonas doadoras e aceptoras bem distribuídas ao redor do ligante, enquanto o mapa hidrofóbico evidenciou áreas apolares próximas aos anéis aromáticos da estrutura, compatíveis com a acomodação do composto em regiões menos polares do sítio ativo. A análise da SAS demonstrou que o ligante permanece parcialmente inserido na cavidade proteica, com parte de sua estrutura protegida do solvente e parte ainda exposta ao meio, padrão compatível com bom encaixe molecular.

Os resultados indicam que Cannabisin C – Lignanamide apresenta um padrão de interação molecular favorável com a alanina racemase, sustentado por ligações de hidrogênio com resíduos como LYS B:44, ARG B:142 e ASN B:143, além de interações aromáticas, hidrofóbicas e contatos de van der Waals com resíduos vizinhos. A energia de ligação de -9,0 kcal.mol^{-1} reforça seu potencial de interação in silico com esse alvo molecular. Além disso, o fato de esse composto também ter apresentado resultado favorável frente à InhA sugere um perfil de interação relevante com mais de um alvo associado à sobrevivência de *Mycobacterium tuberculosis*. No entanto, esses achados devem ser interpretados como evidência computacional preliminar.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

Figura 10. Representação do complexo Cannabisin C - Lignanamide–Alanina racemase obtido por docking molecular, evidenciando ligações de hidrogênio, interações aromáticas e hidrofóbicas, regiões ionizáveis, cargas interpoladas e superfície acessível ao solvente (SAS) no sítio ativo da proteína.



Fonte: Produção própria a partir de análises realizadas no software Discovery Studio Visualizer (2026).

5. Conclusão

Diante da necessidade de novas estratégias para a identificação de candidatos contra *Mycobacterium tuberculosis*, este estudo integrou triagem ADMET *in silico* e docagem molecular para avaliar fitocompostos associados à *Cannabis sativa* L. frente às enzimas InhA e alanina racemase, alvos relacionados a processos essenciais da parede celular micobacteriana. A avaliação inicial, realizada na plataforma ADMET-AI, incluiu 157 fitocompostos e considerou parâmetros físico-químicos, farmacocinéticos e toxicológicos. A priorização foi conduzida por abordagem multicritério, envolvendo absorção intestinal, permeabilidade, biodisponibilidade, lipofilicidade, TPSA, violações à Regra de Lipinski, estado de protonação e alertas de toxicidade, como AMES e bloqueio do canal hERG. Os resultados indicaram que a seleção dos compostos dependeu do equilíbrio global entre propriedades ADMET, e não de um parâmetro isolado.

A análise farmacocinética e toxicológica demonstrou que os compostos priorizados não apresentam perfil integralmente favorável. Foram observadas limitações relacionadas à massa molecular, polaridade, permeabilidade, biodisponibilidade, ligação a proteínas plasmáticas e possíveis alertas toxicológicos. Esses achados não eliminam o interesse das moléculas como estruturas preliminares, mas indicam a necessidade de otimização química e validação

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

experimental. A validação interna do protocolo de docagem para InhA apresentou RMSD de 1,825 Å no redocking do NAD^+, valor inferior ao limite de 2,0 Å, indicando reprodução satisfatória da conformação cristalográfica no sítio avaliado. Para a alanina racemase, o PLP foi preservado como referência estrutural do ambiente catalítico, contudo não foi realizado redocking com cálculo de RMSD.

Na docagem molecular, Cannabisin E apresentou a melhor energia de ligação predita para InhA, com -10,3 $kcal.mol^{-1}$, seguido por Cannabisin C – Lignanamide, com -9,3 $kcal.mol^{-1}$. Para a alanina racemase, Rutin – Flavonoids apresentou o resultado mais favorável, com -9,3 $kcal.mol^{-1}$, enquanto Cannabisin C – Lignanamide obteve -9,0 $kcal.mol^{-1}$. Este último composto destacou-se por apresentar desempenho favorável nos dois alvos, sugerindo capacidade de acomodação em diferentes cavidades enzimáticas relevantes no modelo computacional utilizado. As análises bidimensionais e tridimensionais indicaram que a estabilização das poses foi sustentada por ligações de hidrogênio, interações de van der Waals, contatos hidrofóbicos e interações aromáticas. No complexo Rutin – Flavonoids–alanina racemase, observou-se participação relevante do resíduo ARG B:142, além de contatos com LYS B:44, ALA B:45 e TYR B:48. Para Cannabisin C – Lignanamide, foram identificadas interações com LYS B:44, ARG B:142 e ASN B:143. Frente à InhA, os compostos apresentaram redes complementares de interações polares, aromáticas e hidrofóbicas no sítio de ligação.

De modo geral, Cannabisin E apresentou a maior afinidade teórica predita para InhA, Rutin – Flavonoids destacou-se frente à alanina racemase e Cannabisin C – Lignanamide demonstrou perfil de interação mais abrangente por apresentar resultados favoráveis nos dois alvos. Entretanto, energias de ligação mais negativas e redes de Interações intermolecularesres não equivalem, isoladamente, à comprovação de inibição enzimática, atividade antimicobacteriana, eficácia terapêutica ou segurança farmacológica. Assim, os achados obtidos sustentam a priorização desses fitocompostos para investigações complementares, permanecendo restritos ao domínio preditivo *in silico*. Estudos posteriores deverão incluir simulações de dinâmica molecular, estimativas de energia livre de ligação, avaliação de seletividade, ensaios enzimáticos, testes antimicobacterianos *in vitro*,

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

estudos de citotoxicidade e investigação específica dos alertas ADMET identificados.

Referências

AGUIAR, A. S. N.; VELOSO, C. M.; TEJOTA, Y. B. R.; MARTINS, J. L. R.; FAJEMIROYE, J. O.; BORGES, L. L.; CAMARGO, A. J.; DIAS, L. D.; NAPOLITANO, H. B. A comprehensive molecular analysis of cannabidiol: from solid state to antioxidant potential. Computational and Theoretical Chemistry, v. 1241, p. 114890, 2024. DOI: 10.1016/j.comptc.2024.114890.

ANTHONY, K. G. et al. New classes of alanine racemase inhibitors identified by high-throughput screening show antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis. PLoS ONE, v. 6, n. 5, e20374, 2011. DOI: 10.1371/journal.pone.0020374.

BERMAN, H. M.; WESTBROOK, J.; FENG, Z.; GILLILAND, G.; BHAT, T. N.; WEISSIG, H.; SHINDYALOV, I. N.; BOURNE, P. E. The Protein Data Bank. Nucleic Acids Research, v. 28, n. 1, p. 235–242, 2000. DOI: 10.1093/nar/28.1.235.

BLASKOVICH, M. A. T. et al. The antimicrobial potential of cannabidiol. Scientific Reports, v. 11, n. 1, p. 1–18, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-81068-4.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. 2. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022.

BRUNING, J. B.; MURILLO, A. C.; CHACÓN, O.; BARLETTA, R. G.; SACCHETTINI, J. C. Structure of the Mycobacterium tuberculosis D-alanine ligase, a target of the antituberculosis drug D-cycloserine. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 55, n. 1, p. 291–301, 2011. DOI: 10.1128/AAC.00558-10.

CARABALÍ-ISAJAR, M. L.; RODRÍGUEZ-BEJARANO, O. H.; AMADO, T.; PATARROYO, M. A.; IZQUIERDO, M. A.; LUTZ, J. R.; OCAMPO, M. Clinical manifestations and immune response to tuberculosis. World Journal of Microbiology and Biotechnology, v. 39, n. 8, p. 206, 2023. DOI: 10.1007/s11274-023-03636-x.

DARTOIS, V.; DICK, T. Therapeutic developments for tuberculosis and nontuberculous mycobacterial lung disease. Nature Reviews Drug Discovery, v. 23, p. 381–403, 2024. DOI: 10.1038/s41573-024-00897-5.

DHEDA, K. et al. The Lancet Commission on tuberculosis: tuberculosis elimination requires increased investments, accountability, and action. The Lancet, v. 403, n. 10444, p. 2146–2244, 2024. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00650-0.

EBERHARDT, J.; SANTOS-MARTINS, D.; TILLACK, A. F.; FORLI, S. AutoDock Vina 1.2.0: new docking methods, expanded force field, and Python bindings. Journal of Chemical Information and Modeling, v. 61, n. 8, p. 3891–3898, 2021. DOI: 10.1021/acs.jcim.1c00203.

HEVENER, K. E.; ZHAO, W.; BALL, D. M.; BABAOGLOU, K.; QI, J.; WHITE, S. W.; LEE, R. E. Validation of molecular docking programs for virtual screening against dihydropteroate synthase. Journal of Chemical Information and Modeling, v. 49, n. 2, p. 444–460, 2009. DOI: 10.1021/ci800293n.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. Physical Review B, v. 136, n. 3B, p. B864–B871, 1964. DOI: 10.1103/PhysRev.136.B864.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

JUNG, W.; LEE, J.; KIM, H.; LEE, K. Absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity prediction in drug discovery. Molecules, v. 29, n. 6, p. 1380, 2024. DOI: 10.3390/molecules29061380.

LAN, Y. et al. Integrating genomic and spatial analyses to describe tuberculosis transmission: a scoping review. The Lancet Microbe, v. 6, n. 8, p. 101094, 2025. DOI: 10.1016/j.lanmic.2025.101094.

LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. Physical Review B: Condensed Matter, v. 37, n. 2, p. 785–789, 1988. DOI: 10.1103/PhysRevB.37.785.

LEE, S.; LEE, Y.; KIM, Y.; KIM, H.; RHYU, H.; YOON, K.; LEE, C.-D.; LEE, S. Beneficial effects of cannabidiol from Cannabis. Applied Biological Chemistry, v. 67, n. 32, 2024. DOI: 10.1186/s13765-024-00867-w.

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 46, n. 1–3, p. 3–26, 2001. DOI: 10.1016/S0169-409X(00)00129-0.

MARRAKCHI, H.; LANEELLE, M. A.; QUÉMARD, A. InhA, a target of the antituberculous drug isoniazid, is involved in a mycobacterial fatty acid elongation system, FAS-II. Microbiology, v. 146, n. 2, p. 289–296, 2000. DOI: 10.1099/00221287-146-2-289.

MORALES, P. et al. Phytocannabinoids and their therapeutic potential in drug discovery. Pharmacological Research, v. 170, p. 105548, 2021. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105548.

OMOTAYO, O. P.; LEMMER, Y.; MASON, S. A narrative review of the therapeutic and remedial prospects of cannabidiol with emphasis on neurological and neuropsychiatric disorders. Journal of Cannabis Research, v. 6, n. 14, 2024. DOI: 10.1186/s42238-024-00222-2.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization, 2024.

O'SULLIVAN, S. E. et al. The therapeutic potential of purified cannabidiol. Journal of Cannabis Research, v. 5, n. 1, 2023. DOI: 10.1186/s42238-023-00186-9.

PERES, F. F.; LEITE, J. P.; DEL BEL, E. A.; GUIMARÃES, F. S. Cannabidiol as a promising compound for neurological disorders: mechanisms and therapeutic perspectives. Frontiers in Pharmacology, v. 15, 2024. DOI: 10.3389/fphar.2024.1403147.

PETTERSEN, E. F.; GODDARD, T. D.; HUANG, C. C.; COUCH, G. S.; GREENBLATT, D. M.; MENG, E. C.; FERRIN, T. E. UCSF Chimera: a visualization system for exploratory research and analysis. Journal of Computational Chemistry, v. 25, n. 13, p. 1605–1612, 2004. DOI: 10.1002/jcc.20084.

PINZI, L.; RASTELLI, G. Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. International Journal of Molecular Sciences, v. 20, n. 18, p. 4331, 2019. DOI: 10.3390/ijms20184331.

PO, H. N.; SENOZAN, N. M. The Henderson-Hasselbalch equation: its history and limitations. Journal of Chemical Education, v. 78, n. 11, p. 1499–1503, 2001. DOI: 10.1021/ed078p1499.

REMUNOM
ISSN 2178-6925

Received: 18/05/2026 - **Accepted:** 27/06/2026
Vol: 13.14
DOI: 10.66104/dq7xz711
Pages: 1-33

POTLITZ, F.; LINK, A.; SCHULIG, L. Advances in the discovery of new chemotypes through ultra-large library docking. Expert Opinion on Drug Discovery, v. 18, n. 3, p. 303–313, 2023. DOI: 10.1080/17460441.2023.2171984.

RAHLWES, K. C.; DIAS, B. R. S.; CAMPOS, P. C.; ALVAREZ-ARGUEDAS, S.; SHILOH, M. U. Pathogenicity and virulence of Mycobacterium tuberculosis. Virulence, v. 14, n. 1, p. 2150449, 2023. DOI: 10.1080/21505594.2022.2150449.

SCHRÖDINGER, LLC. The PyMOL Molecular Graphics System, Version 3.1. New York: Schrödinger, LLC, 2025.

SENELLE, G. et al. Towards a better understanding of the long-lasting evolutionary history of Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis, v. 143, p. 102374, 2023. DOI: 10.1016/j.tube.2023.102374.

SWANSON, K.; WALTHER, P.; LEITZ, J.; MUKHERJEE, S.; WU, J. C.; SHIVNARAINE, R. V.; ZOU, J. ADMET-AI: a machine learning ADMET platform for evaluation of large-scale chemical libraries. Bioinformatics, v. 40, n. 7, btae416, 2024. DOI: 10.1093/bioinformatics/btae416.

WARNER, D. F.; BARCZAK, A. K.; GUTIERREZ, M. G.; MIZRAHI, V. et al. Mycobacterium tuberculosis biology, pathogenicity and interaction with the host. Nature Reviews Microbiology, v. 23, p. 788–804, 2025. DOI: 10.1038/s41579-025-01201-x.

WEININGER, D. SMILES, a chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules. Journal of Chemical Information and Computer Sciences, v. 28, n. 1, p. 31–36, 1988. DOI: 10.1021/ci00057a005.

WRIGHT, N. J. D. A review of the direct targets of the cannabinoids cannabidiol, Δ9-tetrahydrocannabinol, N-arachidonoylethanolamine and 2-arachidonoylglycerol. AIMS Neuroscience, v. 11, n. 2, p. 144–165, 2024. DOI: 10.3934/Neuroscience.2024009.