PROSPECÇÃO IN SILICO DE MOLÉCULAS NATURAIS ASSOCIADAS À RESISTÊNCIA À INSULINA: UMA INVESTIGAÇÃO DA INTERAÇÃO GDI-RAB E DE POTENCIAIS CANDIDATOS FARMACOLÓGICOS

Laura Donatti Eto; Hugo Mikael da Silva Ferreira; Isabela Vilela Moreli; Guilherme Barroso Langoni de Freitas. E-mail: gblfreitas@uem.br
Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Biológicas, Maringá, PR.

Grande Área do CNPq: Ciências da Saúde.
Área: Farmácia; Subárea: Química Farmacêutica Medicinal.
Palavras-chave: tráfego vesicular; modelagem molecular; descoberta de fármacos.

RESUMO

A GDI1 regula a disponibilidade espacial de GTPases Rab e, consequentemente, a dinâmica do tráfego vesicular de GLUT4, configurando um alvo ainda pouco explorado na resistência à insulina (RI). Este estudo investigou produtos naturais capazes de interagir com uma cavidade potencialmente alostérica da GDI1 por triagem virtual da quimioteca LOTUS. O screening com EXH8 gerou 51.939 resultados válidos, e o redocking dos 100 primeiros colocados com EXH32 confirmou elevada estabilidade do ranking (ρ = 0,9064). Após curadoria e deduplicação, 50.359 moléculas únicas foram ordenadas, sendo os 2% superiores (n = 1.008) submetidos à análise estrutura–energia, identificação de famílias químicas e priorização multiparamétrica. Dez produtos naturais foram selecionados e refinados por novo docking, análise das interações proteína–ligante e predição farmacocinética/ADMET. A abordagem identificou candidatos estruturalmente diversos e com perfis favoráveis para continuidade pré-clínica, sustentando uma proposta mecanística inovadora de modulação do eixo GDI1–Rab–GLUT4 como estratégia exploratória para a RI.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 é importante problema de saúde pública e tem na resistência à insulina um de seus principais mecanismos fisiopatológicos, associado a complicações micro e macrovasculares. Apesar dos avanços terapêuticos, limitações de eficácia, segurança e tolerabilidade reforçam a busca por novos alvos farmacológicos. Entre os mecanismos envolvidos, destaca-se a redução da translocação de GLUT4 para a membrana plasmática, processo regulado por pequenas GTPases Rab. Nesse ciclo, a GDI1 reconhece Rabs ligadas a GDP, promove sua extração da membrana e mantém um pool citosólico disponível para redistribuição e reativação. Assim, a GDI1 regula a disponibilidade espacial de Rab e pode influenciar o tráfego de GLUT4 e a captação periférica de glicose. A modulação da interação GDI–Rab representa, portanto, uma estratégia ainda pouco explorada nesse contexto. Este trabalho objetivou identificar, por estratégias computacionais, produtos naturais com potencial para modular a GDI1 e a dinâmica da interação GDI–Rab no contexto da resistência à insulina (American Diabetes Association, 2025; Chen et al., 2009).

MATERIAIS E MÉTODOS

A sequência da GDI1 humana foi obtida no UniProt (P31150), utilizando-se a α-GDI bovina complexada com ligante geranilgeranilado (PDB 1LV0) como referência estrutural (An et al., 2003). Modelos foram gerados por SWISS-MODEL, trRosetta e I-TASSER, comparados por TM-align e avaliados por Ramachandran/PROCHECK e QMEANDisCo. A cavidade de interesse foi definida no Molegro Virtual Docker, próxima ao sulco hidrofóbico e delimitada principalmente por M82, L87, L191, R208, F410, E411 e C414 (Edler; Stein, 2019).
A quimioteca LOTUS (Rutz et al., 2022) foi filtrada por massa molecular ≤500 Da LogP 0,5–3,7, TPSA ≤90 Å², até 5 doadores, 10 aceptores de hidrogênio e 10 ligações rotacionáveis, seguida de deduplicação. O docking foi realizado no AutoDock Vina/PyRx, em caixa de 22 Å centrada em x=26,46, y=5,02 e z=30,68, com EXH8. Os 100 primeiros colocados foram redocados com EXH32 e comparados por correlação de Spearman; a elevada concordância sustentou o uso do ranking global EXH8. O joelho energético definiu os 2% superiores da biblioteca, analisados no DataWarrior quanto à relação estrutura–energia, famílias estruturais e modelos preditivos. A seleção final integrou energia de docking, recorrência estrutural, consistência SAR e ausência de alertas toxicológicos. Dez candidatos foram priorizados e submetidos à predição farmacocinética/ADMET pelos servidores SwissADME e pkCSM, orientando a escolha das moléculas para etapas pré-clínicas subsequentes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O alinhamento entre a GDI1 humana e a α-GDI bovina revelou 98,4% de identidade, evidenciando elevada conservação estrutural. Entre os modelos gerados, o trRosetta apresentou o melhor desempenho nas métricas de validação e foi selecionado para as análises subsequentes. A cavidade priorizada (Figura 1) localizada próxima ao sulco de acomodação do grupo geranilgeranil e a regiões envolvidas no reconhecimento de Rab, apresentou posição estrutural estratégica, sustentando sua investigação como potencial sítio alostérico para modulação da GDI1.

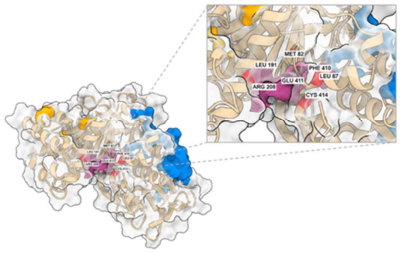


Figura 1 – Localização da cavidade selecionada para docking e de regiões funcionais envolvidas na interação GDI-Rab.

Das aproximadamente 276 mil moléculas do LOTUS, 63.927 atenderam aos critérios de preparação e 63.925 permaneceram após a deduplicação inicial. O screening EXH8 produziu 51.939 resultados válidos. O redocking dos 100 primeiros colocados

com EXH32 apresentou elevada concordância com o ranking inicial (ρ = 0,9064), preservando 9/10, 18/20 e 48/50 compostos nas respectivas faixas superiores, com diferença absoluta média de apenas 0,0846 kcal/mol. Esses resultados demonstraram elevada estabilidade do topo do ranking e sustentaram o uso do EXH8 para explorar o conjunto ampliado, sem extrapolar a equivalência entre as exaustividades para toda a biblioteca.

A curadoria global removeu 1.580 registros duplicados, resultando em 50.359 moléculas únicas. A análise da distribuição energia–rank definiu os 2% superiores (n=1.008; corte≈–6,498 kcal/mol) para investigação no DataWarrior. Esse conjunto foi analisado quanto à diversidade química, relação estrutura–energia, propriedades moleculares e famílias estruturais, subsidiando a priorização dos candidatos (Figura2).

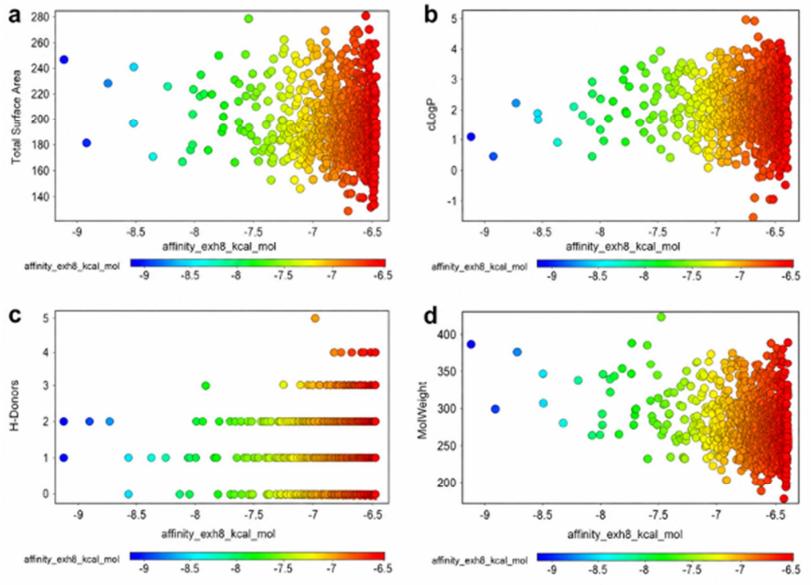


Figura 2 - Relação entre propriedades físico-químicas e desempenho no docking dos ligantes selecionados.

As dez moléculas selecionadas após a análise integrada de energia, relação estrutura–energia e famílias químicas foram submetidas a novo redocking no Molegro Virtual Docker, seguido da inspeção das poses e das principais interações proteína–ligante em mapas bidimensionais gerados no BIOVIA Discovery Studio Visualizer. Essa etapa permitiu refinar a priorização dos candidatos com base não apenas no escore, mas também no padrão de interação com resíduos relevantes da cavidade investigada. Em paralelo, a avaliação farmacocinética preditiva evidenciou diferenças entre os ligantes quanto à absorção, distribuição e metabolismo, incluindo potencial de interação com isoformas do citocromo P450 e, para alguns compostos, maior capacidade predita de distribuição tecidual, inclusive para o sistema nervoso central.

A integração entre docking refinado, padrão de interações, diversidade estrutural, ausência de alertas toxicológicos relevantes e perfil ADMET permitiu selecionar candidatos com maior consistência para continuidade do estudo. Esses resultados reforçam a inovação da proposta de modular a GDI1 e, consequentemente, a

dinâmica do eixo GDI–Rab–GLUT4, explorando um mecanismo ainda pouco investigado no contexto da resistência à insulina. As moléculas priorizadas seguirão para etapas pré-clínicas, incluindo dinâmica molecular, ensaios de interação GDI–Rab e validação celular da translocação de GLUT4.

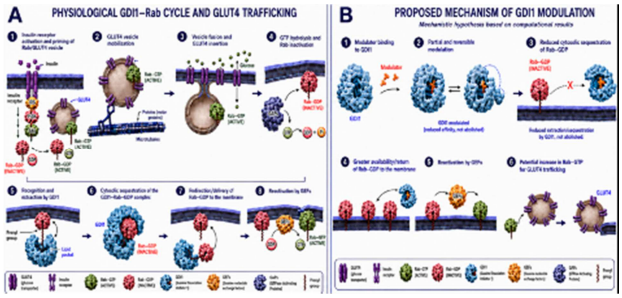


Figura 3 – Ciclo GDI1-Rab no tráfego de GLUT4 e modulação proposta da GDI1.

CONCLUSÕES

Os achados apontam a GDI1 como alvo farmacológico exploratório na resistência à insulina, com candidatos naturais capazes de interagir com sua cavidade. Esses resultados fornecem base para o desenvolvimento de moduladores do eixo GDI–Rab–GLUT4, ainda dependentes de validação estrutural e experimental.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Universidade Estadual de Maringá pela infraestrutura de pesquisa e ao Prof. Dr. Guilherme Barroso L. de Freitas pela orientação, contribuição científica e apoio ao desenvolvimento deste trabalho.

REFERÊNCIAS

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standards of Care in Diabetes—2025. **Diabetes Care**, v. 48, 2025. Disponível em: https://diabetesjournals.org/care. Acesso em: 18 mar. 2026.

AN, Y. et al. Geranylgeranyl switching regulates GDI-Rab GTPase recycling. **Structure**, v. 11, n. 3, p. 347-357, 2003. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0969-2126(03)00034-0. Acesso em: 15 maio 2026.

CHEN, Y. et al. GDI-1 preferably interacts with Rab10 in insulin-stimulated GLUT4 translocation. **Biochemical Journal**, v. 422, n. 2, p. 229-235, 2009. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2729519/. Acesso em: 15 maio 2026.

EDLER, E.; STEIN, M. Recognition and stabilization of geranylgeranylated human Rab5 by the GDP Dissociation Inhibitor (GDI). **Small GTPases**, v. 10, n. 3, p. 227-242, 2019. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6548291/. Acesso em: 14 ago. 2026.

RUTZ, A. et al. The LOTUS initiative for open knowledge management in natural products research. **eLife**, v. 11, e70780, 2022. Disponível em: https://elifesciences.org/articles/70780. Acesso em: 28 fev. 2026.