

ARTIGO ORIGINAL

Identificação de potenciais candidatos a fármacos com afinidade frente a Aldose Redutase humana

Identification of potential drug candidates with affinity to human Aldose Reductase

DAVID ALVES MACIEL LIMA^{1*}  | JOSELY SOUZA DE JESUS¹  | KÉSSIA SOUZA SANTOS²  | JANINE FERRIERA DE SOUZA SILVA¹  | BRUNO CRUZ DE SOUZA¹  | FRANCO HENRIQUE ANDRADE LEITE¹ 

¹Laboratório de Quimioinformática e Avaliação Biológica, Departamento de Saúde,

Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brasil.

²Laboratório de Modelagem Molecular, Departamento de Saúde,

Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, Bahia, Brasil.

Histórico:

Recebido em: 28/04/2025

Revisado em: 17/07/2025

Aceito em: 31/08/2025

Publicado em: 05/09/2025

Palavras-chave

Acoplamento.

Triagem virtual.

Atividade biológica.

Diabetes.

Aldose Redutase.

Keywords

Docking.

Virtual screening.

Biological activity.

Diabetes.

Aldose Reductase.

Resumo. Introdução: A diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica que se manifesta a partir da inatividade ou redução dos níveis de insulina no organismo, com consequente elevação da glicemia sérica. Isso permite a ativação da via poliál através das enzimas Aldose Redutase ALR1 que degrada aldeídos tóxicos e ALR2 responsável por converter a glicose em sorbitol. O subsequente acúmulo de sorbitol intracelular gera estresse oxidativo e danos teciduais, resultando em complicações como retinopatia, nefropatia e neuropatia, tornando o ALR2 um alvo relevante para o estudo. **Objetivo:** Identificar potenciais inibidores frente a ALR2 através de estudos computacionais. **Metodologia:** Inicialmente, a estrutura tridimensional da ALR2 foi obtida no banco de dados Protein Data Bank (PDB) e devidamente preparada no software PyMOL. Em seguida, os potenciais candidatos a fármacos foram selecionados a partir de moléculas naturais, seleção randomizada e estruturas conhecidas com potencial para reposicionamento de fármacos, sendo analisados os parâmetros físico-químicos e toxicológicos, posteriormente foram submetidos ao acoplamento molecular frente ao alvo. **Resultados e Discussões:** O composto ZINC18185774 foi classificado como melhor candidato para o estudo por apresentar o melhor perfil farmacocinético para biodisponibilidade oral e energia de afinidade de -11,8 kcal/mol, além disso, apresentou interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio frente a ALR2, segundo a análise topológica no servidor PoseView. **Conclusão:** Com isso, esse estudo mostra a eficiência das técnicas computacionais na identificação de potenciais candidatos que são capazes de inibir a ALR2, servindo como viés no desenvolvimento de novos fármacos para as complicações da diabetes.

Abstract. Introduction: Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease characterized by the inactivity or reduced insulin level of insulin in the body, leading to a consequent increase in blood glucose levels. It aims to the activation of the polyol pathway through the enzymes Aldose Reductase ALR1 that degrades toxic aldehydes and ALR2 responsible for converting glucose into sorbitol. The subsequent intracellular accumulation of sorbitol generates oxidative stress and tissue damage, resulting in complications such as retinopathy, nephropathy, and neuropathy, making ALR2 a relevant target for this study. **Objective:** To identify potential ALR2 inhibitors through computational approaches. **Methodology:** Initially, the three-dimensional structure of ALR2 was obtained from the Protein Data Bank (PDB) and prepared using PyMOL software. Then, candidate molecules to drugs were selected from natural compound databases, random selection, and known structures with drug repurposing potential, being analyzed the physicochemical and toxicity properties and subsequently submitted to molecular docking. **Results and Discussion:** The ZINC18185774 compound was classified a better candidate to study for presenting the better pharmacokinetic profile for oral bioavailability and affinity energy of -11.8 kcal/mol, furthermore it presented hydrophobic interactions and hydrogen bonds against ALR2, according by topological analysis via the PoseView server. **Conclusion:** Thus, this study demonstrates the efficiency of computational techniques of identification potential candidates capable of inhibiting ALR2, can serve as a pathway to development of new drugs for diabetes complications.

Introdução

A diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica caracterizada pelo nível elevado de glicose no sangue, resultante da deficiência na secreção ou ação da insulina no organismo. Essa condição pode levar a algumas complicações incluindo doenças cardiovasculares, neuropatia, nefropatia e retinopatia, indicando o impacto gradativo da doença^{1,2}. Estima-se que até 2030 a doença poderá afetar aproximadamente 578 milhões de pessoas no mundo, colocando-se em um cenário de emergência natural capaz de gerar grandes impactos socioeconômicos³.

Atualmente, a DM pode ser classificada em tipo 1, tipo 2, gestacional, dentre outros tipos¹. Apesar das distintas etiologias, todas as formas da doença levam a hiperglicemia circulante¹. Além disso, dados relatados pela Federação Internacional de Diabetes (FID), afirma que cerca de 6,7 milhões de pessoas morreram no mundo em decorrência de complicações crônicas da DM no ano de 2021.

A superfamília das aldo-ceto redutases (AKRs) inclui ALR1 que está envolvida no metabolismo de aldeídos tóxicos que causam danos aos tecidos celulares e ALR2 associada ao cofator NADPH, que se configura como o principal mediador das complicações microvasculares em situação de hiperglicemia, catalisando a glicose em sorbitol quando a via poliol é ativada⁴. O aumento de sorbitol intracelular resulta em estresse osmótico, devido a sua incapacidade de atravessar as membranas celulares, ocasionando na redução do metabolismo, e posteriormente sendo convertida em frutose com formação de espécies reativas de oxigênio (ERO), que provocam danos a células e tecidos⁵.

Entre os inibidores disponíveis para ALR2, o epalrestat é o único fármaco aprovado para o tratamento da neuropatia diabética, destacando-se por seu perfil de segurança terapêutica e baixa toxicidade, sendo comercializado apenas no Japão, China e Índia⁶, contudo o fármaco não foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) nos Estados Unidos, devido à escassez de estudos clínicos multicêntricos⁷, já no Brasil não foram registrados dados sobre a comercialização do epalrestat no país. Nesse contexto, é necessário o desenvolvimento de novos potenciais capazes de suprimir o metabolismo da glicose por meio da inibição da via poliol, reduzindo a atividade da enzima ALR2, que diminuirá o acúmulo de sorbitol e a geração de EROs, com efeitos adversos mínimos e maior disponibilidade de fármaco no mercado farmacêutico⁸.

Além disso, é necessário também considerar o reposicionamento de fármacos através da utilização da estrutura química de fármacos que possuam propriedades terapêuticas comprovadas, para o desenvolvimento de novos medicamentos capazes de inibir a ALR2. É uma abordagem recente e que contribui

para a redução de custos e do tempo necessário para a descoberta de novos tratamentos, além de resultar em menor risco de efeitos adversos, visto que a segurança dos fármacos existentes já foi estabelecida nos ensaios clínicos⁹.

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo identificar potenciais inibidores da ALR2 por meio de abordagens computacionais, com ênfase em triagem virtual hierárquica. Essa estratégia visa contribuir para o planejamento racional de novos compostos ativos, destacando-se como uma ferramenta versátil e estratégica na pesquisa e desenvolvimento de candidatos farmacológicos na indústria farmacêutica¹⁰.

Materiais e Métodos

Seleção e preparação do alvo molecular

A estrutura tridimensional foi selecionada no banco de dados PDB (Proteína Data Bank) (<https://www.rcsb.org/structure/1US0>), com código 1US0 com o valor de resolução cristalográfica = 0.66Å, contendo um ligante cristalográfico e cofator NADPH no sítio ortostérico, sendo devidamente preparada no software PyMOL (<https://www.pymol.org/>), com a remoção de artefatos não catalíticos, moléculas de água e adição de hidrogênio para a otimização da estrutura tridimensional da proteína.

Construção do Banco de Compostos

A identificação de potenciais inibidores da ALR2 foi conduzida a partir da seleção de 30 compostos com diferentes formas de busca: 10 compostos naturais obtidas no banco de dados de produtos naturais Coconut¹¹ previamente elucidadas pela UEFS (Universidade Estadual de Feira de Santana); 10 fármacos conhecidos selecionados da plataforma PubChem¹² para o reposicionamento de fármacos; e seleção randomizada de 10 moléculas que não possuíam atividade comprovada para a inibição da enzima.

Análise de propriedades físico-químicas e toxicológicas

Para a seleção de compostos com perfil farmacocinético favorável, foram adotados os critérios baseados nas regras de Lipinski¹³ e Veber¹⁴, bem como o teste de Ames¹⁵ para a predição de toxicidade, através do servidor pkCSM16. Foram analisados os parâmetros: Número de doadores de hidrogênio (≤ 5); Número de aceptores de hidrogênio (≤ 10); Massa Molecular (≤ 500), cLog P (≤ 5), bem como o somatório do Número de Doadores e Aceptores de Hidrogênio (< 12); Área de Superfície Polar (ASP) ($< 140\text{\AA}^2$) e o Número de Ligações Rotacionáveis (< 10) (Material Suplementar – S1). Os compostos com uma ou mais

penalidade e com teste de Ames positivo, foram descartados. Aqueles que atenderam aos parâmetros descritos, foram priorizados para o acoplamento molecular frente a ALR2.

Reacoplamento molecular

Inicialmente, foi definido o espaço de busca (grid box) no sítio ortostérico do alvo, baseando-se no ligante cristalográfico, utilizando as dimensões 20 x 20 x 20 Å, com grid spacing = 1,0 Å e coordenadas x= 16,5 Å, y= -8,169 Å e z = 16,027 Å ,e posterior acoplamento molecular com o ligante de referência através do programa AutoDock Vina, para avaliar a diferença da pose cristalográfica e a pose gerada pelo programa através do valor de RMSD (Root Mean Square Deviation), considerando ideal o valor de RMSD <2,0 Å¹⁷.

Acoplamento molecular e análise topológica

Após análise do perfil físico-químico e toxicológico, os compostos priorizados foram desenhados em 2D e convertidos em 3D pelo servidor MarvinSketch¹⁸, para posterior acoplamento molecular no programa AutoDock Vina, utilizando as mesmas coordenadas espaciais do grid box aplicadas no reacoplamento molecular e foram classificados de acordo com os valores de energia de ligação (kJ/mol). Posteriormente, foram analisados conforme a sua topologia por meio do servidor PoseView¹⁹.

Resultados e discussão

A ALR2 é uma proteína monomérica da classe das Aldo-Ceto Redutases, sendo constituída por 315 resíduos de aminoácidos, subdivididos em uma porção externa α em hélice e uma porção interna β que abriga o sítio catalítico da enzima²⁰. Sendo situada no citoplasma celular de vários tecidos, incluindo aqueles envolvidos nas complicações diabéticas, cuja região de catálise apresenta duas porções hidrofóbicas, uma delas altamente flexível, e uma porção aniônica, elevando sua seletividade à substratos²⁰.

Moléculas constituídas por regiões lipofílicas como anéis aromáticos associados a grupo carbonílicos, demonstraram afinidade com a porção hidrofóbica do sítio ortostérico da enzima²¹. Ademais, metabólitos naturais como flavonoides, polifenóis, dentre outros compostos fenólicos, apresentaram concentração inibitória média (IC50) satisfatória frente à ALR22. Tais informações foram essenciais para a busca de compostos naturais através do Coconut, seleção randomizada e busca de estruturas conhecidas para reposicionamento de fármacos.

Os compostos CNP0377882, ZINC18185774, ZINC18825330, CNP0237570, CNP0075625, ZINC6787, descritos na Tabela 1, atenderam a todos os critérios estabelecidos nas regras de Lipinski, Weber e Ames. As moléculas reprovadas, apresentaram elevada área de superfície polar (>140 Å²), mutagenicidade positiva e elevado coeficiente de partição (>5), sendo descartadas do estudo.

Tabela 1. Compostos que atenderam aos parâmetros físico-químicos e toxicológicos

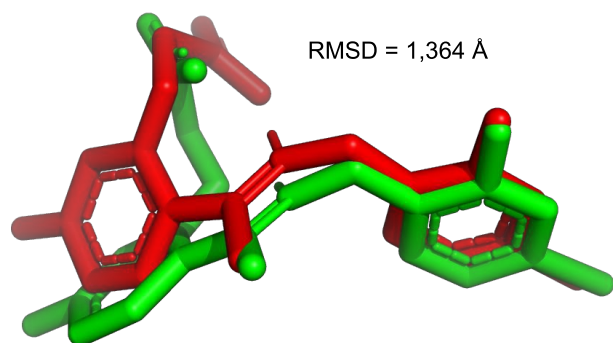
Compostos	MM(g/mol)	cLogP	NAH	NDH	ASP(Å²)	NLR	NDH +NAH	AMES	Status
ZINC18185774	286,23	2,28	6	4	117,31	1	10	(-)	Aprovado
ZINC18825330	270,24	2,57	5	3	112,51	1	8	(-)	Aprovado
ZINC6787	228,24	2,97	3	3	98,91	2	6	(-)	Aprovado
CNP0237570	330,29	2,59	7	3	135,47	3	10	(-)	Aprovado
CNP0075625	330,33	2,36	6	3	138,50	2	9	(-)	Aprovado
CNP0377882	287,31	1,49	4	3	122,03	6	7	(-)	Aprovado

Legenda: Massa Molar (MM), Número de aceptores de hidrogênio (NAH), Número de doadores de hidrogênio (NDH), Área de superfície polar (ASP), Número de ligações rotacionáveis (NLR), Ausência de toxicidade (-).

Fonte: Os autores, 2024.

A precisão dos parâmetros estabelecidos no acoplamento molecular foi avaliada, comparando a pose do ligante cristalográfico com a configuração definida no estudo, obtendo-se valor de RMSD = 1,364 Å (Figura 1). Com isso, os parâmetros do acoplamento molecular foram considerados satisfatórios, já que valores de RMSD inferiores a 2,0 Å asseguram que a pose cristalográfica esteja mais próxima da pose experimental¹⁷.

Figura 1. Valor de RMSD gerado no programa AutoDock Vina. Estrutura em vermelho corresponde a pose do ligante cristalográfico e em verde a pose do ligante cristalográfico após reacoplamento molecular.



Fonte: Os autores, 2024.

Os compostos CNP0377882, ZINC18185774, ZINC18825330, CNP0237570, CNP0075625, ZINC6787, descritos na Tabela 2 atenderam a todos os critérios estabelecidos nas regras de Lipinski, Weber e Ames. As moléculas reprovadas, apresentaram elevada área de superfície polar ($>140 \text{ Å}^2$), mutagenicidade positiva e elevado coeficiente de partição (>5), sendo descartadas do estudo.

O acoplamento molecular tem por finalidade prever a afinidade de ligação e pose entre o ligante e o alvo de interesse por meio de simulação computacional²⁰. Desta maneira, as estruturas de fármacos conhecidos (Tabela 2), juntamente com os compostos naturais que não apresentaram penalidades nos testes físico-químicos e toxicológicos (Tabela 3), foram submetidos ao acoplamento molecular, ranqueando os melhores valores de energia de afinidade em kcal/mol.

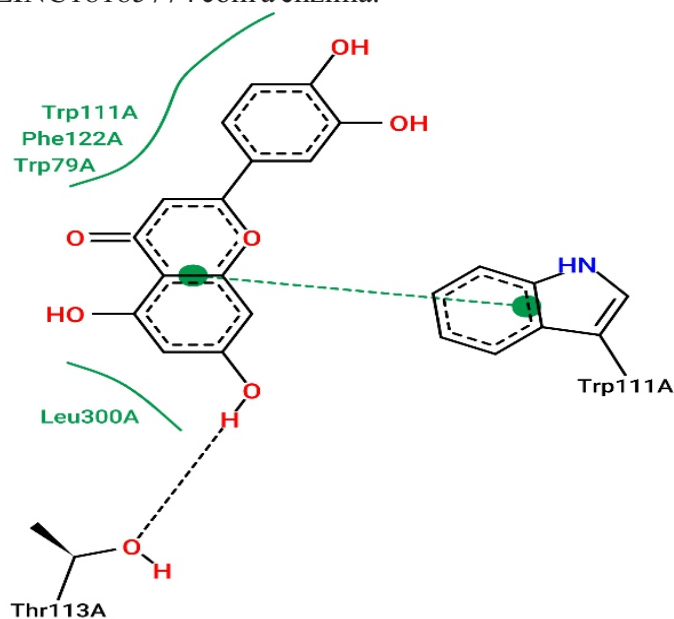
Após a análise de energia de afinidade dos fármacos, é notório que os fármacos Glicazida e Repaglenida, obtiveram pontuações satisfatórias. Tal resultado demonstra a importância da utilização de compostos conhecidos para o reposicionamento de fármacos, além de possibilitar o redirecionamento de medicamentos que atuem simultaneamente em diferentes receptores, resultando tanto no controle da DM como na redução de suas complicações⁹.

Na Tabela 3, observa-se que os compostos ZINC18185774, ZINC18825330 e CNP0237570 possuíram melhores valores de energia de afinidade quando comparados com os compostos CNP0075625 e

CNP0377882. Essa ideia pode ser enfatizada com os estudos in silico de Yasir et al. (2024)²², que demonstrou o potencial dos flavonoides na inibição da ALR2 para prevenção da catarata, reforçando a necessidade de estudos mais aprofundados da interação destes compostos com a enzima. Em outra análise, os flavonoides expressam, além da inibição da ALR2, atividade antioxidante que pode contribuir na redução do estresse oxidativo decorrente do acúmulo de sorbitol nos tecidos²³.

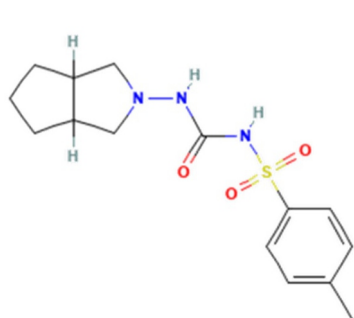
Com isso, o composto natural ZINC18185774 foi o melhor ranqueado dentre os candidatos analisados com energia de afinidade = -11,8 kcal/mol. Uma análise estrutural indica que a molécula possui dois anéis aromáticos associados a um ciclo contendo oxigênio e um grupo carbonila, além de 4 hidroxilas que conferem polaridade à estrutura. Na topologia, observa-se interações hidrofóbicas, ligações de hidrogênio e interações por empilhamento π do composto com o alvo (Figura 2).

Figura 2. Interações intermolecular do composto ZINC18185774 com a enzima.

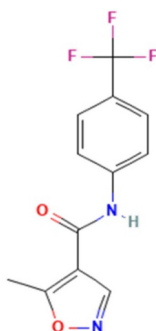


Fonte: ProteinPlus, 2024.

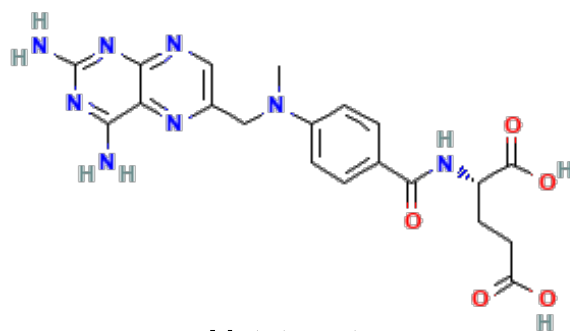
Observa-se que o composto ZINC18185774 (Figura 2) estabelece interações hidrofóbicas com os resíduos Trp111, Phe122, Trp79 e Leu300 localizados no sítio ortostérico da enzima. Esses resíduos compõem a bolsa hidrofóbica da ALR2, conforme descrito por Tanawattanasuntorn²⁴. Além disso, o composto ZINC18185774 apresenta interações adicionais, incluindo uma ligação de hidrogênio entre a hidroxila na posição 7 e o resíduo Thr113, bem como uma interação de empilhamento π - π entre seus anéis aromáticos e o resíduo Trp111 da enzima. A interação do composto com estes resíduos pode favorecer a especificidade da ligação e minimizar efeitos adversos decorrentes da inibição de isoformas da mesma família enzimática, como a ALR1²⁰.

Tabela 2. Valores de energia de afinidade (EA) em kcal/mol dos fármacos extraídos do PubChem.

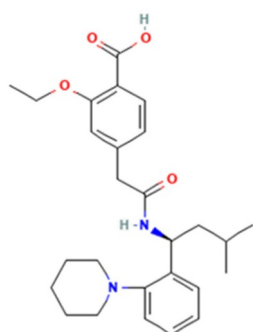
Glimepiride
EA: -10,2 (kcal/mol)



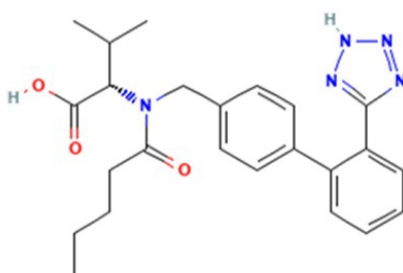
Leflunomide
EA: -9,7 (kcal/mol)



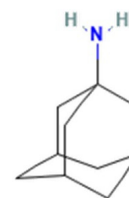
Methotrexate
EA: -9,8 (kcal/mol)



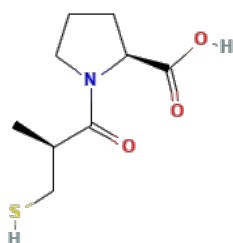
Repaglinide
EA: -10,3 (kcal/mol)



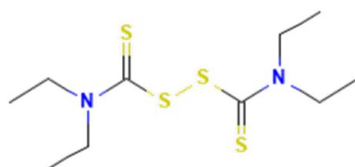
Valsartan
EA: -10,0 (kcal/mol)



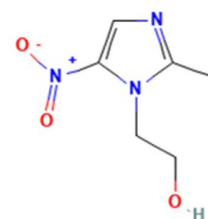
Amantadine
EA: -8,2 (kcal/mol)



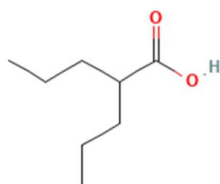
Captopril
EA: -8,4 (kcal/mol)



Dissulfiram
EA: -6,9 (kcal/mol)



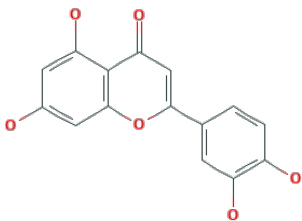
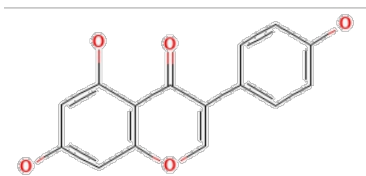
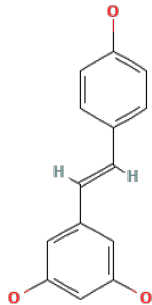
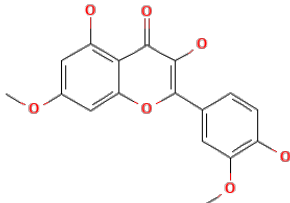
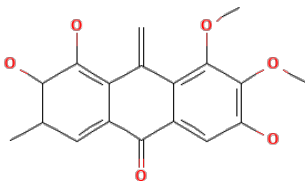
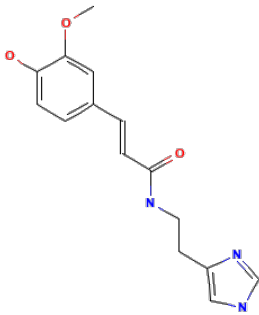
Metronidazole
EA: -7,7 (kcal/mol)



Ácido valproico
EA: -7,3 (kcal/mol)

Fonte: Os autores, 2024

Tabela 3. Energia de afinidade (EA) dos compostos em kcal/mol.

		
ZINC18185774 EA: -11,8 kcal/mol	ZINC18825330 EA: - 10,6 (kcal/mol)	ZINC6787 EA: -9,9 (kcal/mol)
		
CNP0237570 EA: -11,3 (kcal/mol)	CNP0075625 EA: -9,2 (kcal/mol)	CNP0377882 EA: -8,9 (kcal/mol)

Fonte: Os autores, 2024

Conclusão

Este trabalho consistiu na triagem virtual de compostos com potencial inibitório frente a ALR2, enzima envolvida no desenvolvimento de complicações associadas a DM. A análise das propriedades físico-químicas e toxicológicas, seguida de acoplamento molecular, identificou que o composto natural ZINC18185774 obteve melhor desempenho de afinidade frente a ALR2.

A análise topológica mostrou que o composto realiza interações hidrofóbicas e interações de hidrogênio com o alvo, favorecendo seu encaixe e maior seletividade com o alvo, sendo que essas interações intermoleculares permitem maior efetividade na inibição da enzima.

Dessa forma, torna-se fundamental a realização de estudos com moléculas naturais visando à identificação de potenciais inibidores da ALR2, com destaque para os flavonoides, que já demonstraram atividade biológica promissora frente a diversas morbidades comprovadas.

Vale destacar que dentre as 10 estruturas de fármacos já conhecidas e comercializadas, duas apresentaram valores relevantes de energia de afinidade nas análises realizadas. Esse resultado reforça o potencial do reposicionamento de fármacos como uma estratégia promissora na busca por novos inibidores.

Declaração de conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Participação dos autores: os autores participaram de forma igualitária na elaboração do manuscrito.

Referências

1. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S1–S350.
2. Zakir M. et al. Cardiovascular Complications of Diabetes: From Microvascular to Macrovascular

Pathways. Cureus [Internet]. 2023 Sep 24 [citado 2024 jan 10];15(9):e45835. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.45835>.

3. Tehseen I. et al. Antidiabetic and hepato-renal protective effects of medicinal plants in STZ induced diabetic rats. *Braz J Biol* [Internet]. 2022 [citado 2024 jan 10];84. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.260189>.

4. Kumar M. et al. Addressing Selectivity Issues of Aldose Reductase 2 Inhibitors for the Management of Diabetic Complications. *Future Med Chem*. 2020 Jul;12(14):1327–58. <https://doi.org/10.4155/fmc-2020-0032>.

5. Galgani G. et al. In Vitro Models of Diabetes: Focus on Diabetic Retinopathy. *Cells*. 2024 Nov 11;13(22):1864. <https://doi.org/10.3390/cells13221864>

6. Goto Y. et al. Effects of an aldose reductase inhibitor, epalrestat, on diabetic neuropathy. Clinical benefit and indication for the drug assessed from the results of a placebo-controlled double-blind study. *Biomed Pharmacother*. 1995;49(6):269–77.

7. Obrosova I.G., Chung S.S. Oxidative stress and diabetic complications: reactive species and target tissues. *Dis Model Mech*. 2010 Mar-Apr;3(3-4):94–8. doi:10.1242/dmm.040584.

8. Grewal A. et al. Updates on Aldose Reductase Inhibitors for Management of Diabetic Complications and Non-Diabetic Diseases. *Mini Rev Med Chem*. 2016;16(2):120–62. <https://doi.org/10.2174/1389557515666150909143737>

9. Pushpakom S. et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*. 2019 Jan;18(1):41–58. doi:10.1038/nrd.2018.168.

10. Balestri F. et al. In search of differential inhibitors of aldose reductase. *Biomolecules*. 2022 Mar;12(4):485. doi:10.3390/biom12040485.

11. Sorokina M. et al. COCONUT online: Collection of Open Natural Products database. *J Cheminform*. 2021;13(1):2. doi:10.1186/s13321-020-00478-9.

12. Kim S. et al. PubChem 2025 update. *Nucleic Acids Res*. 2024;53(D1):D1516–25. doi:10.1093/nar/gkae1059.

13. Lipinski C.A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001 Mar;46(1-3):3–26. doi:10.1016/s0169-409x(00)00129-0.

14. Veber D.F et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J Med Chem*. 2002 Jun;45(12):2615–23. doi:10.1021/jm020017n.

15. Wichard D. In silico prediction of genotoxicity. *Food Chem Toxicol*. 2017 Aug;106:595–9. doi:10.1016/j.fct.2016.12.013.

16. Pires D.E.V., Blundell T.L., Ascher D.B. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *J Med Chem*. 2015 Apr 22;58(9):4066–72. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00104.

17. Lins I. et al. Discovery of Thiopyrimidinone Derivatives as a New Class of Human Aldose Reductase Inhibitors. *J Braz Chem Soc*. 2022;33(9):1086–97. doi:10.21577/0103-5053.20220027.

18. ChemAxon. MarvinSketch version 12.6.6. ChemAxon;2013.

19. Stierand K, Rarey M. Molecular complexes at a glance: automated generation of two-dimensional complex diagrams. *Bioinformatics*. 2006 Jul;22(14):1710–6.

20. Howard EI, Sanishvili R, Cachau RE, Mitschler A, Barth P, Lamour V, et al. Ultrahigh resolution drug design I: Details of interactions in human aldose reductase-inhibitor complex at 0.66 Å. *Proteins*. 2004 Apr 2;55(4):792–804. doi:10.1002/prot.20015.

21. Fokoue H.H. et al. Há algo novo no reconhecimento molecular aplicado à química medicinal? *Quim Nova*. 2020;43(3):370–80. doi:10.21577/0100-4042.20170474.

22. Yasir M. et al. Investigating the inhibitory potential of flavonoids against aldose reductase: insights from molecular docking, dynamics simulations, and gmx_MMPBSA analysis. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(10):11503–18. doi:10.3390/cimb46100683.

23. Ntalouka F., Tsirivakou A. Luteolin: A promising natural agent in management of pain in chronic conditions. *Front Pain Res*. 2023 Mar 1;4:1114428. doi:10.3389/fpain.2023.1114428

24. Tanawattanasuntorn, et al. (–)-Kusunokinin as a potential aldose reductase inhibitor: equivalency observed via AKR1B1 dynamics simulation. *ACS Omega*. 2020 Dec 21;6(1):606–14. doi:10.1021/acsomega.0c05102.

Material Suplementar – S1: Análise de propriedades físico-químicas e toxicológicas dos compostos selecionados do Coconut e da busca randomizada.

Compostos	MM(g/mol)	cLogP	NAH	NDH	ASP(Å²)	NLR	NDH+NAH	AMES	Status
ZINC967513	136.238	3,31	0	0	63.639	1	0	Negativo	Aprovado
ZINC135449	327.38	2,867	5	2	140.607	2	7	Negativo	Reprovado
ZINC6004762	194.186	1,4986	3	2	81.065	3	5	Negativo	Aprovado
ZINC18185774	286.239	2,2824	6	4	117.313	1	10	Negativo	Aprovado
ZINC18825330	270.24	2,5768	5	3	112.519	1	8	Negativo	Aprovado
ZINC33822271	298.467	5.0793	2	2	130.004	15	4	Negativo	Reprovado
ZINC6787	228.247	2,974	3	3	98.911	2	6	Negativo	Aprovado
ZINC3779067	336.367	3,0963	4	0	144.867	2	4	Negativo	Reprovado
ZINC1084	194.194	-1,0293	6	0	79.029	0	6	Negativo	Aprovado
ZINC895074	134.087	-1,0934	3	3	50.540	3	6	Negativo	Aprovado
CNP0237570	330.292	2.594	7	3	135.476	3	10	Negativo	Aprovado
CNP0075625	330.336	2.368	6	3	138.502	2	9	Negativo	Aprovado
CNP0187458	157.121	0,796	4	3	62.341	1	7	Negativo	Aprovado
CNP0215602	602.856	8,47	5	2	264.091	4	7	Negativo	Reprovado
CNP0359474	341.407	3,33	5	2	146.972	2	7	Negativo	Reprovado
CNP0266139	352.434	3,1788	4	1	152.508	1	5	Positivo	Reprovado
CNP0292622	488.709	5,1768	4	4	210.942	2	8	Negativo	Reprovado
CNP0372888	246.313	4,4861	1	1	110.635	0	2	Positivo	Reprovado
CNP0377882	287.319	1,4960	4	3	122.037	6	7	Negativo	Aprovado
CNP0378182	429.645	4,2593	4	3	187.755	1	7	Negativo	Reprovado

Fonte: Os autores, 2024