

Coordenação de Armindo Rodrigues

Ligand fishing — quando a química aprende a pescar

Autor:

Gonçalo Rosa

Na pesca, lançar uma rede e esperar que algo apareça raramente é a melhor estratégia. Quem pesca a sério escolhe o local, o isco e a espécie que procura.

Curiosamente, nas abordagens clássicas, a descoberta de moléculas bioativas seguia a lógica oposta, pois extraía-se tudo, separava-se tudo e testava-se tudo, à espera que alguma coisa funcionasse. Este método, amplamente utilizado, é robusto e bem estabelecido, mas tem uma limitação evidente: a esmagadora maioria das moléculas presentes num extrato natural nunca interage com o alvo biológico de interesse.

Extratos de plantas, algas ou outros organismos naturais são misturas extremamente complexas, frequentemente contendo dezenas ou até centenas de compostos químicos, muitos deles estruturalmente semelhantes e presentes em concentrações muito diferentes. Para lidar com essa complexidade, a química de produtos naturais recorre a estratégias bioguiadas, nas quais a separação química é acompanhada por ensaios biológicos ao longo do processo de fracionamento. Ainda assim, a atividade observada resulta frequentemente do efeito combinado de múltiplos

compostos, e a identificação dos verdadeiros responsáveis pela interação com um alvo biológico específico continua a ser um desafio. O processo mantém-se exigente em tempo e recursos, marcado por um elevado ruído químico e pela necessidade de testar repetidamente frações que podem conter apenas atividade residual ou indireta.

O *ligand fishing*, ou pesca de ligandos, surge precisamente como resposta a este problema, propondo uma inversão lógica do processo. Em vez de começar pela separação química, começa-se pela função biológica (Figura 1). A ideia central é simples: se uma molécula não se liga a um alvo biológico específico, dificilmente terá interesse naquele contexto. Assim, no *ligand fishing*, um alvo biológico, tipicamente uma enzima ou proteína associada a um determinado processo fisiológico ou patológico, é imobilizado num suporte sólido. Frequentemente, esse suporte consiste em partículas magnéticas microscópicas. Quando um extrato natural entra em contacto com esse sistema, apenas as moléculas que apresentam afinidade real pelo alvo ficam retidas; todas as outras são eliminadas (Figura 2)

No final do processo, o investigador não fica com uma mistura complexa e indefinida, mas com uma fração muito mais simples, enriquecida nas moléculas que efetivamente interagem com o alvo em estudo. Só essas seguem para identificação estrutural e caracterização detalhada. Em vez de procurar atividade às cegas, o *ligand fishing* começa pela pergunta certa: quem é que realmente se liga?

A principal vantagem desta abordagem é a seleção baseada em função e não apenas em abundância ou facilidade de isolamento. Uma molécula pode estar presente em quantidades residuais num extrato e, ainda assim, ser biologicamente relevante. O *ligand fishing* permite revelar esse tipo de compostos, enquanto reduz drasticamente o número de candidatos a estudar. Na prática, isto traduz-se em processos mais efi-

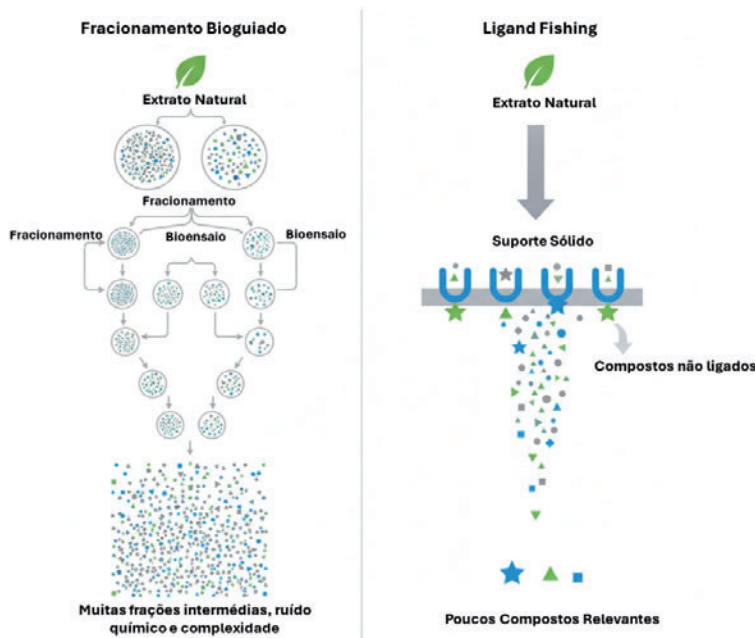


Figura 1. Comparação esquemática entre abordagens clássicas e estratégias de *ligand fishing* na descoberta de moléculas bioativas.

Coordenação de Armindo Rodrigues

cientistas, menor consumo de solventes e recursos laboratoriais, e uma integração mais natural entre química e biologia. Esta estratégia tem vindo a ganhar relevância em áreas como a descoberta de inibidores enzimáticos, o estudo de mecanismos moleculares e a valorização de recursos naturais. Em contextos de elevada biodiversidade, onde a complexidade química dos extratos é particularmente desafiante, métodos seletivos como o *ligand fishing* tornam-se especialmente úteis. Em vez de explorar a natureza de forma indiscriminada, permite-se que o próprio sistema biológico "pescue" as moléculas que lhe interessam. Importa sublinhar que o *ligand fishing* não é um método universal nem infalível. A sua eficácia depende fortemente da qualidade do alvo biológico utilizado, da forma como este é imobilizado e das condições experimentais escolhidas. Moléculas que atuam por mecanismos indiretos ou que requerem contextos celulares mais complexos podem não ser capturadas por esta abordagem. Ainda assim, quando bem desenhado, o *ligand fishing* constitui uma ferramenta poderosa para reduzir a complexidade inicial dos extratos naturais e focar o esforço experimental nas interações moleculares mais relevantes.

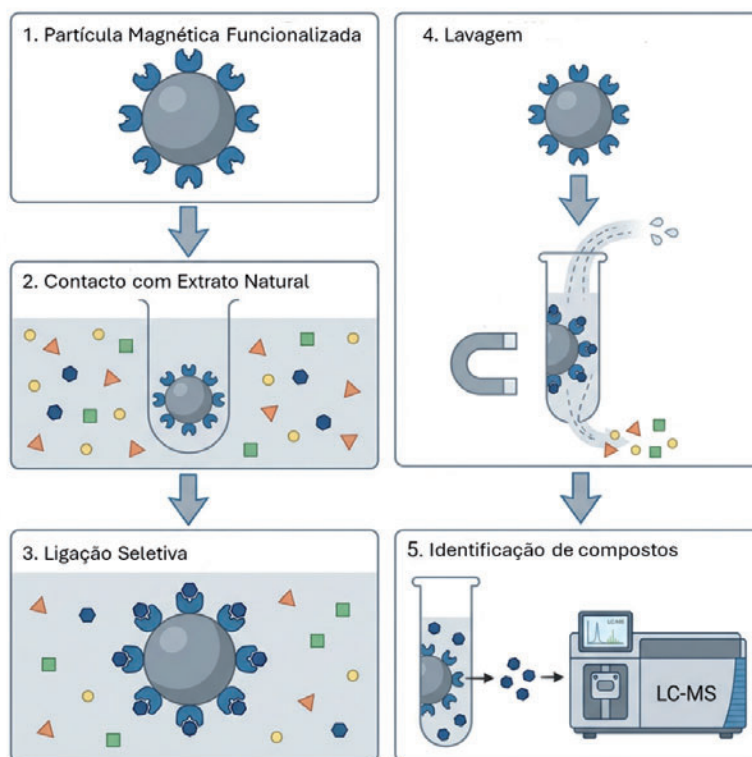


Figura 2. Princípio do *ligand fishing* baseado na imobilização de um alvo biológico em partículas magnéticas.

Na ciência, como na pesca, eficiência não significa apanhar mais, mas apanhar melhor. O *ligand fishing* não substitui os métodos clássicos da química de produtos naturais, mas complementa-os com uma abordagem mais dirigida e racional. Quando a química aprende a pescar, não está a simplificar o problema; está simplesmente a fazer a pergunta certa logo no início.



LigFish - Abordagens Inovadoras ao Conceito de Ligand Fishing: Descoberta de Moléculas Naturais Bioativas para um Bem-Estar Aumentado

Iniciou-se em novembro de 2025, o projeto LigFish, que pretende revolucionar a descoberta de moléculas naturais bioativas ao desenvolver metodologias de *ligand fishing*. A aposta na seletividade molecular permitirá superar limitações dos métodos

convencionais, promovendo abordagens mais eficientes e sustentáveis na química de produtos naturais. O projeto é cofinanciado em 85% pelo FEDER, no âmbito do Programa Açores 2030, e em 15% pela RAAçores, através da DRCID, no âmbito do PROSCIENTIA