

Avaliação in silico de Lupeol e derivados frente à CYP3A4 na toxicidade da Aflatoxina B1

Douglas Emanuel Mota de Souza¹, Odoíza Naftaly Magalhães da Silva Lins², Gabrielly Mendonça Ruiz², Yasmim do Nascimento Evangelista², Iasmin Albuquerque Alves², Fernanda Guilhon-Simplicio³

^{1, 2, 3} Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas, Brasil.

Reconhecida como uma das micotoxinas mais nocivas, a aflatoxina B1 (AFB1) apresenta efeito carcinogênico associado à geração de epóxidos reativos após sua metabolização no organismo. Essa substância contamina diversos alimentos armazenados, especialmente grãos e oleaginosas, sendo um problema de saúde pública tanto para humanos quanto para animais. Na Amazônia, há relatos de contaminação em produtos como castanha-do-pará, mandioca e milho, afetando comunidades ribeirinhas e a cadeia de produção agrícola regional. Considerando esses impactos, cresce o interesse por moléculas naturais capazes de reduzir a toxicidade da AFB1, seja prevenindo sua bioativação em metabólitos reativos ou vias relacionadas ao estresse oxidativo. Entre essas substâncias, destaca-se o lupeol, conhecido por suas atividades antioxidante e anti-inflamatória. Entretanto, sua estrutura química apresenta desafios, tornando necessário desenvolver e investigar derivados. Diante disso, este estudo avaliou, por meio de análises in silico, o potencial modulador do lupeol e de dois derivados (DEMS01 e DEMS02) sobre a enzima CYP3A4, responsável pela bioativação da AFB1 em metabólitos reativos. As proteínas-alvo foram selecionadas a partir de GeneCards® e SwissTargetPrediction®, com interseção analisada via Venny. Redes de interação foram construídas com NetworkAnalyst®, enquanto os ensaios de docking foram realizados no AutoDock Vina® e Discovery Studio®, com validação por redocking. As estruturas das enzimas foram obtidas no Protein Data Bank (PDB). Estudos anteriores do grupo de pesquisa mostraram que o lupeol atua como inibidor da CYP3A4, enquanto seus derivados comportam-se como substratos. No presente trabalho, os resultados indicaram que os derivados possuem afinidade de ligação com a enzima exibindo energias de ligação mais favoráveis que o lupeol (-9,5 e -9,6 kcal/mol contra -9,3 kcal/mol), com interações relevantes com resíduos como ARG105, PHE215 e CYS442. Esses achados indicam uma janela de oportunidade de investigações sobre o mecanismo de ação desse complexo, visto que, parâmetros farmacocinéticos demonstraram que esses derivados não inibem CYP3A4, o que é importante do ponto de vista farmacológico. Entretanto, houve afinidade na relação estrutura-proteína, sugerindo potenciais mecanismos de interação ainda não elucidados. Com isso, este estudo abre novas perspectivas para estudos que investiguem seu papel como substratos e explorem modificações estruturais que ampliem a seletividade e eficácia, contribuindo para a compreensão do potencial farmacológico do lupeol e derivados no metabolismo da CYP3A4, além de indicar caminhos para futuras investigações e desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas frente à toxicidade da AFB1.

Palavras-Chave: Aflatoxina B1, Lupeol, CYP3A4, Docking Molecular, Micotoxinas.