

## **Avaliação in silico do espilantol e derivados como inibidores da EPHX2: uma abordagem contra a toxicidade da aflatoxina B1**

**Douglas Emanuel Mota de Souza<sup>1</sup>, Gabrielly Mendonça Ruiz<sup>2</sup>, Odoíza Naftaly Magalhães da Silva Lins<sup>2</sup>, Yasmim do Nascimento Evangelista<sup>2</sup>, Iasmin Albuquerque Alves<sup>2</sup>, Fernanda Guilhon-Simplicio<sup>3</sup>**

<sup>1,2,3</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Amazonas, Brasil.

A aflatoxina B1 (AFB1), produzida por fungos do gênero *Aspergillus*, é uma das micotoxinas mais tóxicas conhecidas com potencial carcinogênico relacionado à formação de epóxidos reativos no organismo. A enzima EPHX2, envolvida em processos inflamatórios e estresse oxidativo, é considerada um alvo molecular relevante no contexto da toxicidade por AFB1. O espilantol, uma alquilamida extraída da *Spilanthes acmella* (jambu), planta tradicional da região amazônica, tem demonstrado propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antifúngicas promissoras. Entretanto, o espilantol isolado pode enfrentar limitações em aspectos como estabilidade, biodisponibilidade e seletividade. Assim, a busca por novos derivados surge como uma estratégia necessária para superar essas restrições, otimizando a molécula. Este estudo teve como objetivo investigar, por meio de modelagem molecular, a capacidade do espilantol e quatro derivados semissintéticos de interagirem com a enzima EPHX2, avaliando seu potencial como agentes protetores contra os efeitos tóxicos da AFB1. A metodologia consistiu em uma triagem nas plataformas GeneCards<sup>®</sup> e SwissTargetPrediction<sup>®</sup> para seleção de alvos moleculares, com análises por Interações Proteína-Proteína (PPI) no NetworkAnalyst<sup>®</sup> e gene-doença no Cytoscape<sup>®</sup>. As estruturas das proteínas-alvo foram obtidas do Banco de dados Proteínas Data Bank (PDB) e preparadas para docking molecular no AutoDock Vina, com validação do protocolo por redocking ( $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$ ). As moléculas estudadas foram avaliadas com base na energia de ligação e nos tipos de interações com resíduos do sítio ativo da EPHX2. Os resultados demonstraram que todos os compostos apresentaram afinidade com a EPHX2. O DEMS22 destacou-se com a melhor energia de ligação (-7,7 kcal/mol), estabelecendo interações polares e hidrofóbicas estáveis com resíduos como PHE A387 e ASN A415. O DEMS21 apresentou energia de -7,3 kcal/mol com destaque para interações Pi-Pi e hidrogênio. O DEMS24 (-6,9 kcal/mol) estabeleceu interações hidrofóbicas, enquanto o DEMS23 (-6,6 kcal/mol) apresentou interações por ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas. O espilantol, por sua vez, apresentou energia de -6,8 kcal/mol e interações relevantes com o sítio ativo, embora menos variadas e sem ligações de hidrogênio, indicando menor estabilidade. Nesse sentido, conclui-se que o espilantol e seus derivados apresentam potencial promissor como inibidores da EPHX2, podendo contribuir para mitigar os efeitos tóxicos da aflatoxina B1. Contudo, o desempenho superior do DEMS22, aponta para sua relevância como molécula para futuros estudos de otimização molecular, testes in vitro e in vivo e contribuindo com o desenvolvimento de agentes antifúngicos e hepatoprotetores relacionados à micotoxicidade.

**Palavras-Chave:** Espilantol; Aflatoxina B1; EPHX2; Docking molecular; Antifúngico; Hepatoproteção;