

Estudos de docking molecular e ADMET aplicados à investigação do potencial ansiolítico em *Zebrafish* de butirato de perilila obtidos por biotransformação enzimática

Amanda Santos da Silva, amandasantos77@alu.ufc.br;
Tigressa Helena Soares Rodrigues, thelenasr@yahoo.com.br;
Maria Valderez Ponto Rocha, valderez.rocha@ufc.br;
Hélcio Silva Santos, helciodossantos@gmail.com;
Jane Eire Silva Alencar de Menezes, jane.menezes@uece.br;
Márcia Machado Marinho, marcia.marinho@uece.br.

Introdução: A busca por processos sustentáveis tem impulsionado o uso de biocatalisadores imobilizados em matérias-primas renováveis na síntese de compostos bioativos. A biotransformação enzimática permite a obtenção de novos derivados com propriedades biológicas melhoradas. Docking molecular e ADMET são ferramentas computacionais que possibilitam investigar a correlação entre propriedade biológica e estrutura molecular propondo mecanismos de ação. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi investigar o mecanismo associado ao potencial ansiolítico do butirato de perilila, obtido por biotransformação enzimática, utilizando ferramentas computacionais de docking molecular e análises ADMET. **Métodos:** A lignina foi extraída do bagaço de caju e combinada com magnetita (LigMNP) para formar o suporte híbrido para imobilização de lipases de *R. miehei*. A esterificação do álcool perílico com ácido butírico foi conduzida a 50 °C por 10 h e o butirato de perilila concentrado em rotaevaporador. O butirato de perilila foi submetido a ensaios de atividade ansiolítica em peixe-zebra e os resultados foram analisados por meio de docking molecular e ADMET para investigação do mecanismo de ação ansiolítica. **Resultados:** Dos resultados das análises farmacológicas, o butirato de perilila demonstrou resultados promissores de atividade ansiolítica. As simulações de docking molecular indicaram afinidade do butirato de perilila pelo domínio transmembrana do receptor GABAA_{AA}, em sítio semelhante ao modulador clássico diazepam. As interações ocorreram por ligações de hidrogênio e forças hidrofóbicas, estabilizando a conformação do complexo. O valor de energia de ligação apresentou-se dentro da faixa típica de moduladores positivos de GABAA_{AA}, apoiando o efeito ansiolítico observado in vivo em peixe-zebra, sem comprometimento locomotor. Os estudos de ADMET corroboraram o potencial do derivado, com previsão de lipofilicidade moderada a alta ($\log P > 3$), adequada permeabilidade passiva e alta probabilidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE). Apesar de indicativos de instabilidade metabólica frente a isoformas do citocromo P450, o composto apresentou baixa toxicidade aguda prevista (LD50 elevado) e ausência de sinais de hepatotoxicidade severa nos modelos preditivos. **Conclusões:** Em conjunto, os resultados de docking e ADMET revelam que o butirato de perilila é um candidato promissor para terapias ansiolíticas de origem natural. A integração de biocatálise enzimática sustentável e análises computacionais avança na direção de novas alternativas farmacológicas, potencialmente mais seguras e eficazes do que ansiolíticos sintéticos convencionais.

Palavras-chave: Ésteres terpênicos; Ansiedade; Lipases; Mecanismo gabaérico.

Agradecimentos: CAPES, CNPq-PQ-2 (Processo: 306008/2022-0), Funcap-BPI-BP6-0241-00415.01.00/25