

Decodificando a Ayahuasca: Uma Abordagem Teórica do Metabolismo do DMT

Maria Luiza Luiz Marçal^{1*} (PG) e Luiz Antônio Sodré Costa¹ (PQ)

¹ Núcleo de Estudos em Química Computacional – NEQC, Departamento de Química – Universidade Federal de Juiz de Fora – MG

*marialuiza.marcal@estudante.ufjf.br

RESUMO

A ayahuasca é uma bebida psicoativa tradicionalmente utilizada por povos indígenas da Amazônia, cujos efeitos decorrem da interação entre as β -carbolinas presentes na *Banisteriopsis caapi*, inibidoras da monoamina oxidase A (MAO-A), e o DMT originário da *Psychotria viridis*, agonista dos receptores serotoninérgicos. Na ausência das β -carbolinas, o DMT sofre rápida oxidação pela MAO-A, impedindo sua ação psicoativa. Este estudo emprega abordagens de química computacional para investigar o mecanismo catalítico da oxidação do DMT pela MAO-A, caracterizando os estados de transição e intermediários envolvidos na reação. Destaca-se a formação do indol-3-acetaldeído na etapa final da oxidação catalisada pela MAO-A, que pode ser subsequentemente convertido em ácido indolacético pela ação de uma enzima, aldeído desidrogenase. Este metabólito pode vir a servir como biomarcador do consumo de DMT, contribuindo para o avanço no entendimento do metabolismo da substância e suas aplicações em contextos toxicológicos e forenses.

Palavras-chave: Ayahuasca, DMT, Monoaminoxidase-A, Química computacional, Análise forense.

Introdução

N,N-dimetiltriptamina (DMT) (Figura 1), um alcaloide indólico, é o principal componente psicoativo da ayahuasca, uma bebida tradicional consumida por comunidades indígenas na Amazônia. A ayahuasca é preparada por meio da decocção de duas plantas: *Banisteriopsis caapi* e *Psychotria viridis* (1).

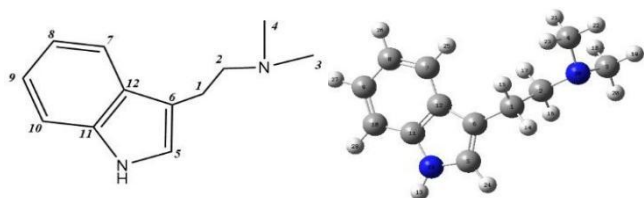


Figura 1. Estrutura planar e geometria otimizada por DFT da molécula de DMT.

Embora o DMT seja normalmente degradado pela enzima monoamina oxidase A (MAO-A, PDB 2Z5X) (Figura 2), as β -carbolinas, como harmina, harmalina e a tetrahydroharmina, presentes na *B. caapi*, agem como inibidores da MAO-A, realçando o efeito psicoativo do DMT no SNC (1)

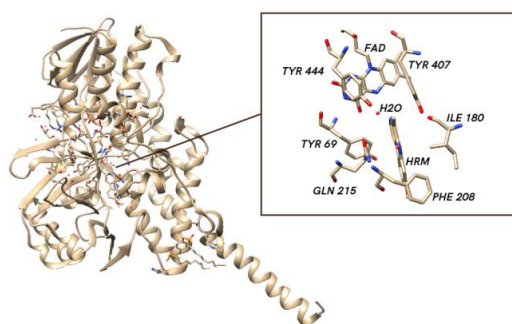


Figura 2. Estrutura da MAO-A (2Z5X) com zoom no sítio ativo.

Experimental

a) Análise do sítio ativo da MAO-A

A estrutura cristalina da MAO-A, complexada com harmalina (PDB ID: 2Z5X), foi analisada no software AutoDock 4.2.6, no qual, definiu-se uma grid box de $40 \times 40 \times 20$ Å, centrada no sítio ativo (X = 40,607; Y = 26,961; Z = -14,379) (2).

b) Cálculos DFT da reação enzimática MAO-A-DMT

Cálculos DFT, em fase gasosa, foram realizados com o programa ORCA 6.0, utilizando o funcional X3LYP e a base def2-SVP, com o basis set ma-def2-SVP aplicado aos átomos de oxigênio e nitrogênio, a fim de identificar e caracterizar os estados intermediários e de transição durante a reação de oxidação do DMT pela MAO-A, detalhando o mecanismo catalítico da enzima.

Resultados e discussão

Inicialmente, realizou-se análises de docking molecular para investigar as interações do DMT no sítio ativo da MAO-A (Figura 3).

A partir da estrutura cristalográfica da enzima, observou-se a presença do cofator FAD, sendo a responsável pela oxidação do DMT uma vez que, promove a oxidação do DMT por meio da transferência de hidrogênio para os átomos N5 e N1 do anel isoaloxazina, essenciais para a aceitação eletrônica durante o processo redox. Ademais, notou-se a presença de duas moléculas de água no sítio ativo, no qual a posição estratégica dessas moléculas e sua orientação geométrica em relação ao cátion imínio formado após a oxidação do DMT indicam que elas participam ativamente da etapa de hidrólise, uma etapa crítica para a continuação e finalização do mecanismo catalítico da enzima.

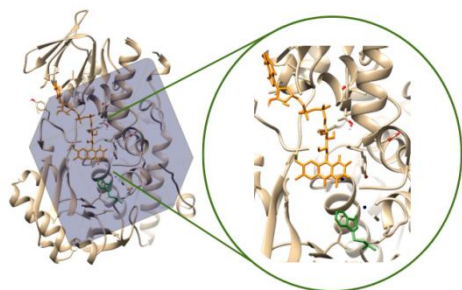


Figura 3. Representação do sítio ativo da MAO-A evidenciando o cofator FAD (laranja), moléculas de água (azul) e o substrato DMT (verde).

Com base no mecanismo proposto por Kubickó *et al.*, (2022) (2) e Smith *et al.*, (1991) (3) a oxidação do DMT catalisada pela MAO-A inicia-se com a clivagem da ligação $\text{C}\alpha\text{-H}\alpha$, promovendo a transferência de um hidreto para o átomo N5 do anel isoaloxazina do cofator FAD. Essa etapa leva à formação do cátion imínio do DMT e do FAD reduzido, caracterizando a etapa limitante do processo.

Em seguida, ocorre o início da hidrólise do cation imínio por meio de um mecanismo concertado, envolvendo o ataque nucleofílico de uma molécula de água ao carbono eletrofílico do grupo $\text{C}=\text{N}^+$, acoplado a uma transferência de próton por meio do N1 do FAD. O processo prossegue com a transferência do próton da hidroxila para uma molécula de água vizinha, enquanto outro próton é transferido dessa água para o nitrogênio do imínio, levando à formação de um intermediário hemiaminal.

Após a reestruturação protônica há a clivagem heterolítica da ligação entre o $\text{C}\alpha\text{-N}$ quaternário, resultando na liberação dos produtos finais da reação: indol-3-acetaldeído e dimetilamina.

O perfil de energia livre associado ao mecanismo reacional (Figura 4) foi construído permitindo a caracterização precisa dos estados de transição e intermediários envolvidos, fornecendo uma descrição detalhada do processo catalítico.

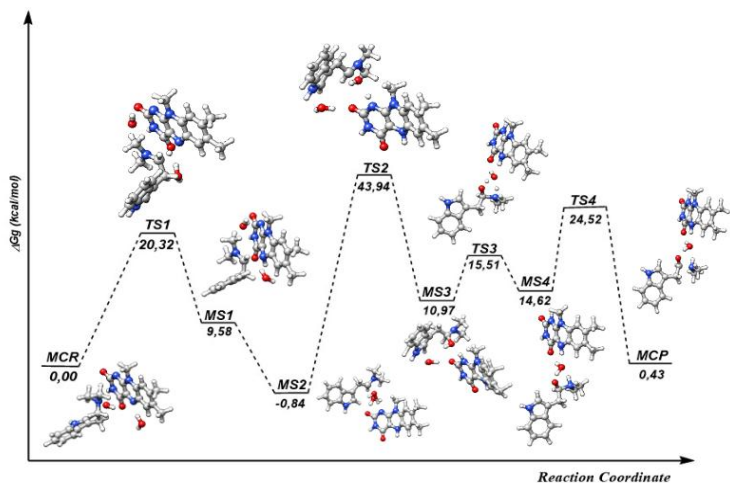


Figura 4. Perfil de energia livre do mecanismo de oxidação do DMT catalisado pela MAO-A, calculado no protocolo computacional X3LYP/def2-SVP//ma-def2-SVP para O e N, em fase gasosa.

Conforme pode ser visto na Figura 4, a reação inicia-se a partir do complexo enzimático estabilizado, no qual ocorre a transferência de hidreto do $\text{C}\alpha$ do DMT para o átomo N5 do FAD, com uma barreira de ativação calculada em $20,32 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, levando à formação de um intermediário termodinâmico estável. A etapa subsequente de hidrólise via mecanismo concertado (TS2) exibe uma barreira de ativação elevada, de $43,94 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, sugerindo inviabilidade cinética sob condições fisiológicas, mas possivelmente reduzida pela inclusão do microambiente enzimático da MAO-A ($\epsilon \approx 4,0$) tenderia a estabilizar o sistema, possivelmente reduzindo a barreira energética. Todavia, mesmo com essa correção, o valor obtido indica a necessidade de investigar rotas catalíticas alternativas para essa etapa crítica.

Diante disso, propõe-se um mecanismo alternativo, caracterizado pelo ataque nucleofílico direto da molécula de água ao carbono eletrofílico do grupo imínio ($\text{C}=\text{N}^+$) e na posterior remoção do hidrogênio da água, retirado pelo N1 do FAD⁻, resultando na formação do mesmo intermediário hemiaminal observado no mecanismo concertado. É importante salientar que, independentemente do mecanismo, a formação desse intermediário apresenta uma barreira de ativação substancialmente inferior, estimada em $10,97 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, o que indica uma rota energeticamente mais favorável para o avanço da reação.

As etapas posteriores, correspondentes à transferência de prótons por meio de uma ponte de ligação de hidrogênio (TS3) e clivagem da ligação $\text{C}\alpha\text{-N}$ (TS4), culminando na geração do indol-3-acetaldeído e da dimetilamina, apresentam barreiras acessíveis, de $15,51$ e $24,52 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectivamente, corroborando com a termodinâmica e cinética do mecanismo proposto.

Conclusões

A partir dos resultados obtidos, foi possível concluir que, com base na literatura (2-3), a oxidação do DMT catalisada pela MAO-A é iniciada pela transferência de hidreto do carbono α do substrato para o átomo N5 do cofator FAD, configurando a etapa limitante do processo catalítico. A análise do perfil de energia livre revelou que o mecanismo concertado para a hidrólise do cátion imínio apresenta barreira energética elevada, sugerindo a necessidade de considerar rotas alternativas. As etapas subsequentes de transferência protônica e clivagem heterolítica da ligação $\text{C}\alpha\text{-N}$ foram caracterizadas por barreiras termodinâmicas viáveis durante o processo. Logo, conclui-se a compreensão molecular da ação da MAO-A sobre o DMT, oferecendo detalhes para investigações futuras com impacto potencial na toxicológica e forense.

Agradecimentos

Os autores gostariam de expressar gratidão pelo apoio financeiro do CNPq (310365/2021-0), FAPEMIG, CAPES, PPG-Química e UFJF, que forneceram apoio contínuo ao nosso laboratório.

Referências

- Öner *et al.* Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc. **2014**, 133, 542-549.
- Kubickó *et al.* Comput. Theor. Chem. **2022**, 1214, 113789.
- T. E. Smith, h. Weissbach and s. Udenfriend, biochemistry, **1962**, 1, 137-143.