

# Efeitos do hidroximetilfurfural a partir de redes de interação químico-proteínas nas espécies *Apis mellifera*, *Bos taurus* e *Homo sapiens*

*Effects of hydroxymethylfurfural from chemical-protein interaction networks in Apis mellifera, Bos taurus and Homo sapiens species*

**Bruna Santos Ribeiro** <sup>1</sup>(ORCID 0009-0002-4344-4093), **Janainne Nunes Alves** <sup>2</sup>(ORCID 0000-0002-3388-7053), **Débora Martins Paixão** <sup>3</sup>(ORCID 0000-0002-2015-2613), **Hércules Otacílio Santos** <sup>1</sup>(ORCID 0000-0001-5399-9522), **Wagner Silva dos Santos** <sup>4</sup>(ORCID 0000-0002-7379-7124), **Renata Gabriela Chaves Ferreira** <sup>1</sup>(ORCID 0009-0008-1677-4920), **Sheila Rodrigues Oliveira** <sup>1</sup>(ORCID 0000-0002-2015-2613), **Anna Christina de Almeida** <sup>5</sup>(ORCID 0000-0001-9836-4117), **Eliane Macedo Sobrinho Santos** <sup>\*1</sup>(ORCID 0000-0002-1576-4957)

<sup>1</sup>Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Norte de Minas Gerais, Araçuaí, MG, Brasil. \*Autor para correspondência: eliane.santos@ifnmg.edu.br

<sup>2</sup>Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Norte de Minas Gerais, Diamantina, MG, Brasil.

<sup>3</sup>DMP Educacional, Ponte Nova, MG, Brasil.

<sup>4</sup>Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil.

<sup>5</sup>Universidade Federal de Minas Gerais, Montes Claros, MG, Brasil.

Submissão: 18 de Março, 2024 | Aceite: 13 de Maio, 2025

## RESUMO

O hidroximetilfurfural (HMF) é um composto utilizado como indicador de qualidade em alimentos para humanos e animais. Sua concentração pode variar de acordo com as condições de armazenamento e processamento, sendo influenciada por fatores como temperatura, pH e tempo de armazenamento. O HMF apresenta propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anti-hipóxicas, podendo proteger células contra danos oxidativos. Contudo, em altas concentrações, o HMF pode ser citotóxico, mutagênico e carcinogênico, o que denota a necessidade de compreender seus mecanismos de ação em diferentes organismos. Neste estudo, redes de interação químico-proteína foram construídas, no âmbito da bioinformática, para analisar os efeitos do HMF em *Apis mellifera*, *Bos taurus* e *Homo sapiens*. Em abelhas, o HMF interage com proteínas como a GB17880-PA e a LOC551167 que estão associadas à resistência a múltiplas drogas e ao transporte de moléculas, sugerindo um papel na defesa contra estresse oxidativo. Em bovinos, o HMF interage com proteínas como a CYGB e a SDHA, envolvidas em funções respiratórias e produção de energia, também indicando possíveis efeitos protetores contra danos oxidativos. Já em humanos, o HMF atua sobre proteínas como a HBB e a SULT1A2, relacionadas ao metabolismo de hormônios e à imunidade, com efeitos que variam conforme a dosagem e a via metabólica ativada. De acordo com os resultados encontrados, observa-se que o HMF pode modular processos biológicos importantes, como a fosforilação oxidativa, o metabolismo de purinas e a sinalização celular. No entanto, são necessários estudos funcionais *in vitro* e *in vivo* para confirmar essas interações e elucidar os mecanismos moleculares envolvidos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Análise bioinformática. Moléculas líderes. Vias KEGG. Mecanismo molecular. STITCH.

## ABSTRACT

Hydroxymethylfurfural (HMF) is a compound used as a quality indicator in food for humans and animals. Its concentration can vary depending on storage and processing conditions, influenced by factors such as temperature, pH, and storage time. HMF exhibits antioxidant, anti-inflammatory, and anti-hypoxic properties, potentially protecting cells against oxidative damage. However, at high concentrations, HMF can be cytotoxic, mutagenic, and carcinogenic, highlighting the need to understand its mechanisms of action in different organisms. In this study, chemical-protein interaction networks were constructed using

**Publisher's Note:** UDESC stays neutral concerning jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

bioinformatics to analyze the effects of HMF on *Apis mellifera*, *Bos taurus*, and *Homo sapiens*. In bees, HMF interacts with proteins such as GB17880-PA and LOC551167, which are associated with multidrug resistance and molecule transport, suggesting a role in defense against oxidative stress. In cattle, HMF interacts with proteins like CYGB and SDHA, involved in respiratory functions and energy production, also indicating potential protective effects against oxidative damage. In humans, HMF acts on proteins such as HBB and SULT1A2, related to hormone metabolism and immunity, with effects varying depending on dosage and activated metabolic pathways. According to the results, HMF can modulate important biological processes, such as oxidative phosphorylation, purine metabolism, and cellular signaling. However, in vitro and in vivo functional studies are needed to confirm these interactions and elucidate the molecular mechanisms involved.

**KEYWORDS:** Bioinformatics analysis. Lead molecules. KEGG pathways. Molecular mechanism. STITCH.

## INTRODUÇÃO

O teor de hidroximetilfurfural (HMF) é utilizado como parâmetro no controle de qualidade de diferentes itens alimentícios, como mel, leite e ração para animais (OBA et al. 2022, SHAPLA et al. 2018, FALLICO et al. 2004). Quando armazenado em condições adequadas dentro ou fora da colmeia, o mel apresenta concentrações muito baixas de HMF (KRAINER et al. 2016). No entanto, o aquecimento ou o armazenamento inadequado podem levar a níveis consideravelmente elevados de HMF (TOSI et al. 2001, KARABOURNIOTI & ZERVALAKI 2001). Estudos também mostram uma tendência de aumento dos níveis de HMF em produtos submetidos a longos períodos de armazenamento, principalmente em altas temperaturas (SHAPLA et al. 2018, KAMBOJ et al. 2019). Outros fatores, como acidez, umidade, teor de açúcar e origem do mel, também podem favorecer o aumento nos níveis de HMF (KAMBOJ et al. 2019).

No leite, o aquecimento durante o processamento ou armazenamento inadequado pode estimular a produção de HMF pela reação de *Maillard* devido à presença de açúcares redutores e proteínas ricas em lisina (ALBALÁ-HURTADO et al. 1997). Por este motivo, o HMF é frequentemente utilizado como um indicador de aquecimento descontrolado, por longos períodos, dos produtos lácteos (XING et al. 2020, XING et al. 2021).

No contexto da criação animal, o processamento térmico de rações, usado para melhorar a segurança, o prazo de validade, as propriedades nutritivas, a textura dos alimentos e a digestibilidade dos nutrientes (KAUSHIK 2015, DHAKAL & ALDRICH 2022), pode, em condições específicas, favorecer a formação de HMF (CAPUANO & FOGLIANO 2011).

Em virtude da presença do HMF em alimentos para nutrição humana e animal, é preciso entender os efeitos desta substância em diferentes espécies, uma vez que a literatura é controversa em relação à presença deste composto nos alimentos (GLATT et al. 2005, MONIEN et al. 2012, ZHAO et al. 2013, YAMADA et al. 2011, KITTS et al. 2012, LI et al. 2011, LIN et al. 2012). Nesse contexto, as redes de interação, no âmbito da bioinformática, são ferramentas importantes na previsão de interações entre compostos químicos e seus alvos que elucidem os mecanismos moleculares envolvidos em condições fisiológicas e/ou patológicas (AHMAD et al. 2024).

Diante disso, este estudo teve por objetivo investigar mecanismos moleculares envolvidos na atuação do HMF nos organismos *Apis mellifera*, *Bos taurus* e *Homo sapiens*, por meio da construção de redes de interação químico-proteínas.

## MATERIAL E MÉTODOS

As redes de interação químico-proteínas foram obtidas da plataforma STITCH, versão 5.0 disponível em <http://stitch.embl.de/>. Para iniciar a construção das redes foi utilizado o HMF como descritor de entrada, selecionando-se as espécies *Apis mellifera*, *Bos taurus* e *Homo sapiens*, no campo de organismo. A configuração foi a mesma para todas as redes, seguindo os parâmetros apresentados na Figura 1.

Significado das arestas da rede	Pontuação mínima de interação necessária	Número máximo de interatores para mostrar	Fontes de interação ativa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ação molecular</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1º shell: não mais que 50 interatores</li> <li>• 2º shell: não mais que 20 interatores</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mineração de texto</li> <li>• Experimentos</li> <li>• Bancos de dados</li> <li>• Co-expressão</li> <li>• Vizinhaça</li> <li>• Fusão genética</li> <li>• Co-ocorrência</li> <li>• Previsões</li> </ul>

**Figura 1.** Parâmetros para a configuração das redes constituídas a partir da molécula HMF nos organismos *Apis mellifera*, *Bos taurus* e *Homo Sapiens*.

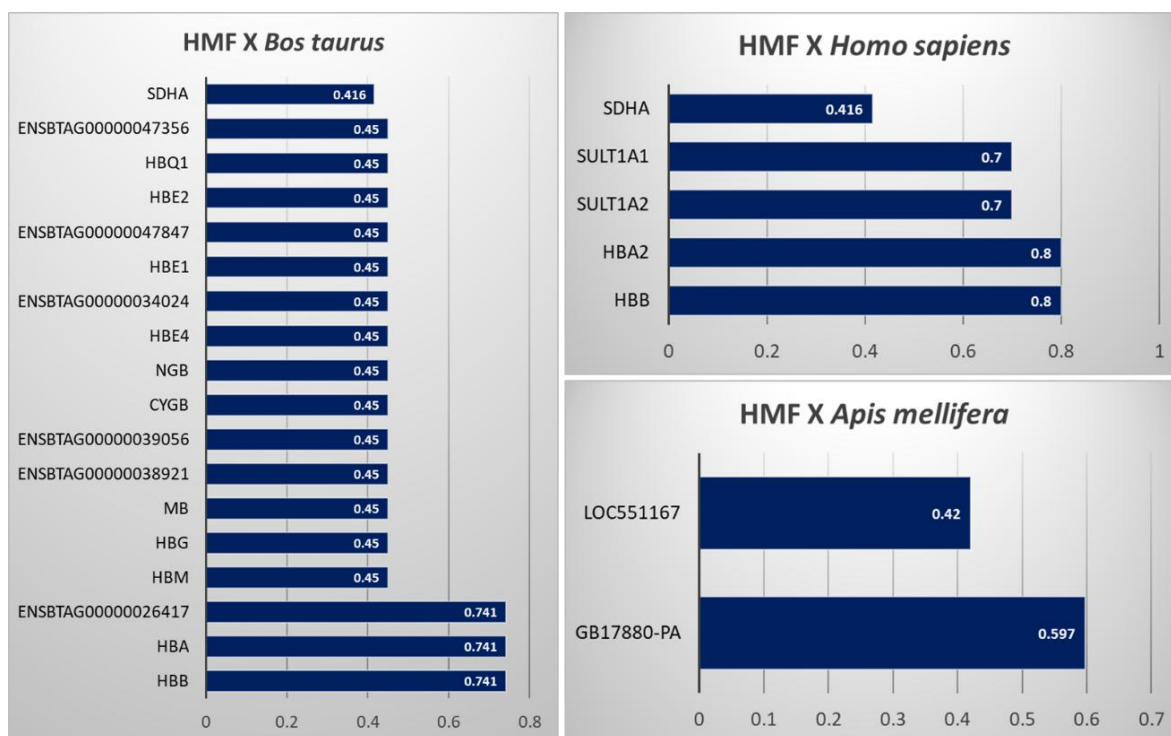
**Figure 1.** Parameters for the configuration of the networks constructed from the HMF molecule in the organisms *Apis mellifera*, *Bos taurus*, and *Homo sapiens*.

As moléculas com o maior número de interações nas redes foram caracterizadas como líderes. As moléculas líderes foram definidas pelo somatório do escore combinado de cada molécula nos nodes 1 e 2 (as moléculas com o maior escore ao final do somatório foram determinadas como líderes). Os dados obtidos nas redes de interação químico-proteína foram comparados e discutidos a partir de relatos da literatura científica.

A revisão de literatura seguiu a seguinte dinâmica para a busca de informação: i) atuação geral do HMF sobre as diferentes espécies. ii) função das moléculas que apareceram ligadas ao HMF na rede de interação. iii) atuação desta molécula na respectiva espécie. iv) relação desta molécula com o HMF. v) descrição da via de atuação envolvida. vi) descrição da via na respectiva espécie. vii) relação desta via com o HMF. A discussão dos resultados obtidos nas análises *in silico* foi realizada com base nesta revisão de literatura.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nas redes de interação químico-proteína, elaboradas nos diferentes organismos, pode-se perceber a interação do HMF com diferentes proteínas. A esta interação, foram atribuídos escores de confiança que variaram de médio a alto (Figura 2).



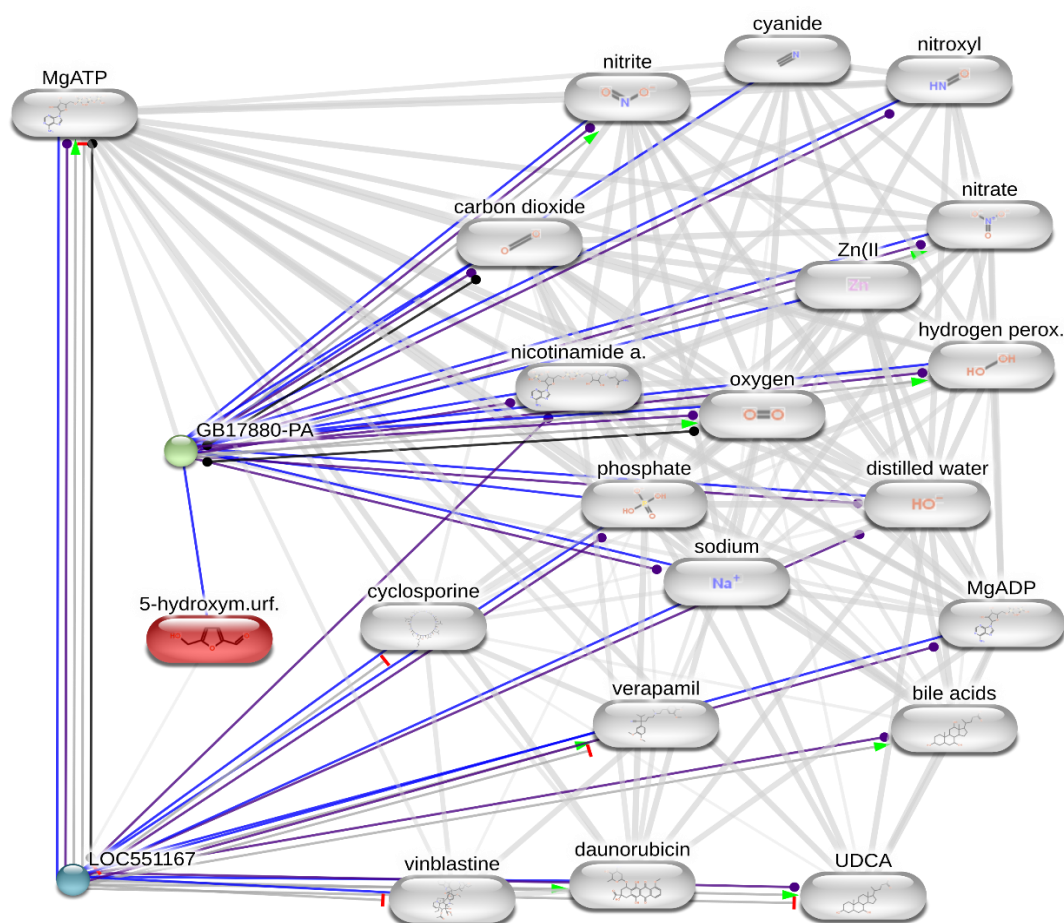
**Figura 2.** Representação do escore de ligação das proteínas com o HMF nas redes de interação químico-proteína nas espécies *Bos taurus*, *Homo sapiens* e *Apis mellifera*. Escore médio = 0,4. Escore alto = 0,7. Escore muito alto = 0,9.

**Figure 2.** Representation of the protein binding score with HMF in the chemical-protein interaction networks in the *Bos taurus*, *Homo sapiens* and *Apis mellifera* species. Average score = 0.4. High score = 0.7. Very high score = 0.9.

Na Figura 3 é possível perceber que, na espécie *Apis mellifera*, o HMF pode interagir diretamente com as proteínas GB17880-PA (proteína não caracterizada) e LOC551167 (GB13224-PA) (homólogo de proteína de resistência múltipla a 49-like).

A GB17880-PA é uma proteína não caracterizada (i.e. compõe dados de genômica e proteômica, contudo, não apresenta função conhecida, não sendo caracterizada experimentalmente). É importante compreender que a caracterização de proteínas com função desconhecida é relevante para a elucidação do mecanismo molecular envolvido na atuação do HMF na espécie *Apis mellifera* (KOONIN & GALPERIN 2002). Portanto, o papel do HMF por intermédio da GB17880-PA pode ser positivo ou negativo a depender da caracterização da função desta macromolécula. A princípio, o escore de confiança da interação 0,597 denota função de ligação com o HMF (escore de confiança médio).

A proteína LOC551167, por sua vez, é conhecida como proteína de resistência a múltiplas drogas homóloga 49-like. Verificou-se na literatura que esta proteína está envolvida com a via KEGG “Transportador ABC”. Este transportador traduz proteínas ligadas à membrana. Ela também desempenha função na tradução, montagem do ribossomo e sinalização celular (STURM et al. 2009).



**Figura 3.** Rede de interação do hidroximetilfurfural na espécie *Apis mellifera*. Linhas e, para bordas direcionadas, setas de cores diferentes representam diferentes tipos de bordas na visão de ações: ligação (azul), ativação (verde), inibição (vermelho), catálise (magenta), mesma atividade (ciano) e reação (preto).

**Figure 3.** Interaction network of hydroxymethylfurfural in the *Apis mellifera* species. Lines and, for directed edges, arrows of different colors represent different types of edges in the action view: binding (blue), activation (green), inhibition (red), catalysis (magenta), same activity (cyan) and reaction (black).

A interação entre o HMF e a proteína LOC551167 sugere que as abelhas possuem mecanismos de defesa contra os efeitos do HMF, uma vez que essa proteína confere ao organismo resistência a múltiplos compostos químicos. Nesse contexto, os transportadores de cassete de ligação de ATP (ABC) classificados de ABCA a ABCH, nos quais a proteína LOC551167 atua, são importantes na desintoxicação de insetos (DERMAUW & VAN LEEUWEN 2014).

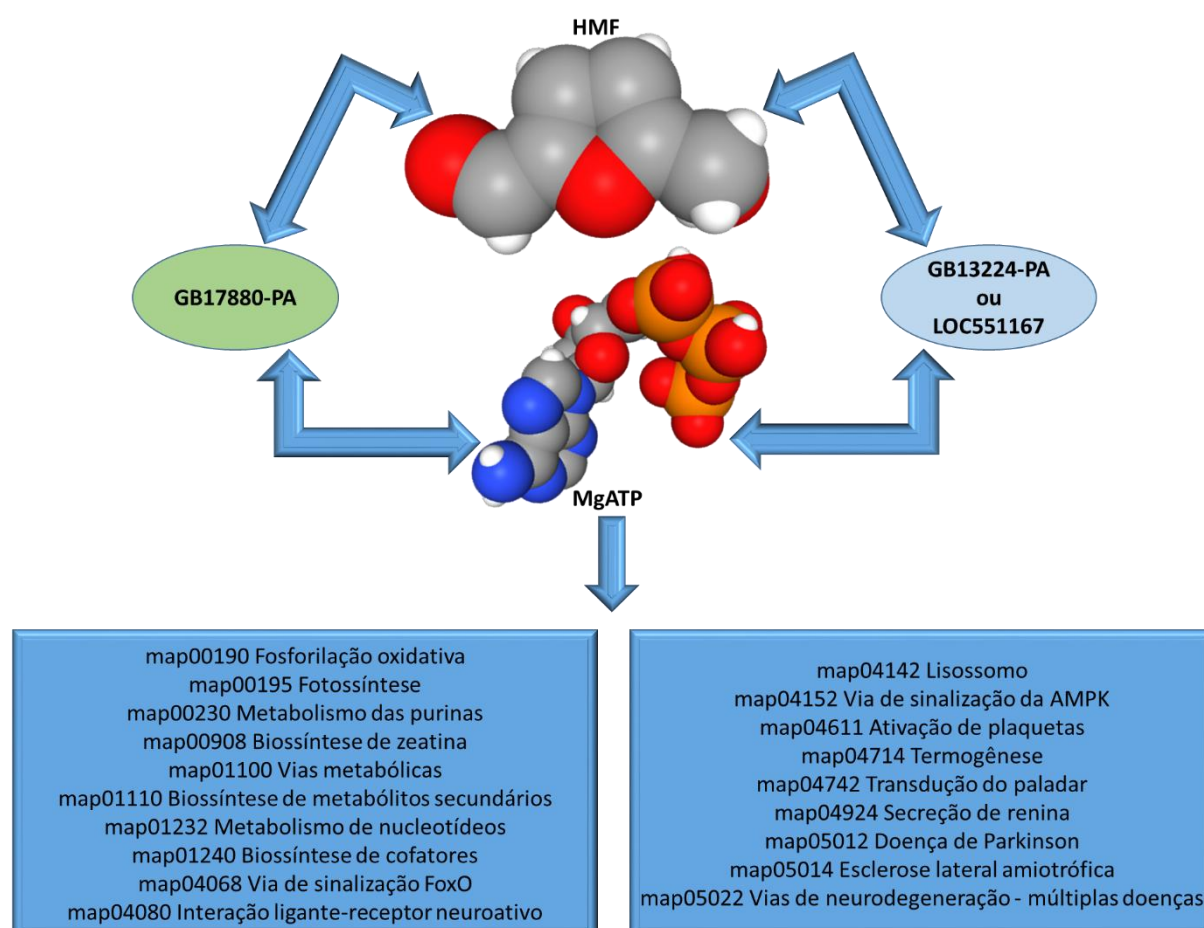
Os transportadores ABC foram estudados extensivamente no contexto de patógenos humanos multirresistentes (GOTTESMAN et al. 2002). No entanto, pesquisas em abelhas são escassas. Um estudo mostrou evidências da importância dos transportadores multirresistentes na desintoxicação de acaricidas e neonicotinoides (HAWTHORNE & DVELY 2011). Ademais, foi relatado que dois genes associados à multirresistência foram regulados positivamente em abelhas alimentadas com ácido p-cumárico (MAO et al. 2013). Um outro ponto importante a ser observado nesta vertente é que, estando o HMF associados às proteínas envolvidas com resistência à múltiplas drogas, é possível que o HMF ative o sistema, potencializando a resistência das abelhas aos inseticidas.



Ainda na rede de interação construída (Figura 3), encontrou-se que a molécula líder foi o MgATP (Adenosine Triphosphate). As proteínas GB17880-PA e LOC551167 interagem com a molécula líder estabelecendo uma ponte entre o HMF e o MgATP. Essa interação indica que essas proteínas desempenham um papel mediador nos efeitos do HMF, conectando-o aos processos bioquímicos dependentes de MgATP, o que pode sinalizar sua participação em mecanismos de defesa ou desintoxicação nas abelhas.

A adenosina 5'-trifosfato (ATP) celular e extracelular atua como transportador de energia nas diferentes funções celulares e ativando receptores de nucleotídeos, respectivamente (JUNGER 2011, IDZKO et al. 2014). A adenosina, por sua vez, trata-se de um metabólito regulador, produzido em resposta a processos fisiopatológicos, e desencadeia diversos eventos de sinalização (JOHNSTON-COX et al. 2010).

Portanto, é perceptível que o HMF pode desencadear uma cascata de efeitos sobre as abelhas por meio da modulação da molécula MgATP, conforme proposta apresentada na Figura 4. Na rede de interação para a espécie *Apis mellifera*, o MgATP, além de apresentar papéis expressivos no metabolismo, é um neurotransmissor (STITCH 2024).



**Figura 4.** Proposta de atuação do HMF na espécie *Apis mellifera*.

**Figure 4.** Proposed mechanism of action of HMF in the species *Apis mellifera*.

A atuação do HMF na espécie *Apis mellifera* por meio da molécula líder MgATP pode desencadear diferentes vias, conforme apresentado no Tabela 1. Essas vias

podem ser responsáveis pelos efeitos positivos ou negativos do HMF sobre as abelhas. Na revisão de literatura realizada por SHAPLA et al. (2018), foi apontado que o HMF, como constituinte de alimentos processados, proporciona efeitos adversos e benéficos na saúde humana e das abelhas.

**Tabela 1.** Vias de atuação do HMF sobre as abelhas *Apis mellifera*, evidenciando os efeitos positivos e negativos desta espécie.

**Table 1.** Pathways of action of HMF on *Apis mellifera* bees, highlighting the positive and negative effects on this species.

Via	Efeito	Via	Efeito
map00190 Fosforilação oxidativa	Positivo	map04142 Lisossomo	Indeterminado
map00195 Fotossíntese	Não se aplica	map04152 Via de sinalização da AMPK	Indeterminado
map00230 Metabolismo das purinas	Positivo	map04611 Ativação de plaquetas	Não se aplica
map00908 Biossíntese de zeatina	Não se aplica	map04714 Termogênese	Não se aplica
map01100 Vias metabólicas	Positivou ou Negativo	map04742 Transdução do paladar	Indiferente
map01110 Biossíntese de metabólitos secundários	Não se aplica	map04924 Secreção de renina	Não se aplica
map01232 Metabolismo de nucleotídeos	Positivo ou Negativo	map05012 Doença de Parkinson	Não se aplica
map01240 Biossíntese de cofatores	Indeterminado	map05014 Esclerose lateral amiotrófica	Não se aplica
map04068 Via de sinalização FoxO	Indiferente ou negativo	map05022 Vias de neurodegeneração - múltiplas doenças	Positivo
map04080 Interação ligante-receptor neuroativo	Positivo	-	-

A via de fosforilação oxidativa (map00190) é a etapa da respiração celular de maior obtenção energética para a célula, em que os NADH e FADH<sub>2</sub> podem ser oxidados nos complexos proteicos das cristas mitocondriais. (TERUYO et al. 1996). A produção aumentada de oxidantes pode interferir negativamente nesta via (MAGALHÃES et al. 2005, ZOU et al. 2014, ZOU et al. 2015). Neste contexto, o HMF pode atuar como um antioxidante, uma vez que grupos reativos dentro do anel furano atraem elétrons (LI et al. 2011a, SHAPLA et al. 2018). Corroborando estes estudos, CIARLONE et al. (2023) observou que a despolarização da membrana mitocondrial controlou a produção de superóxido em animais tratados com HMF.

O aumento na produção de moléculas oxidantes está entre as causas do processo de envelhecimento que afetam as abelhas e outros animais (HARMAND 1956, CROSS et al. 1987). CERVONI et al. (2017) mostraram que os parâmetros oxidativos e a expressão diferencial de genes relacionados a esses processos são distintos entre as abelhas operárias nutrizas e forrageiras, e também com relação ao compartimento corporal. Portanto, o HMF pode ter uma atuação importante nos diferentes estágios de vida das abelhas, favorecendo a força e aptidão para que realizem diferentes atividades.

O sistema purinérgico (map00230) desempenha biossinalização entre as células, atuando no funcionamento de todo o organismo (CARDOSO et al. 2021). Esta

via de biossinalização regula a resposta imune, processos inflamatórios, agregação plaquetária, proliferação e morte celular (JOHNSTON-COX et al. 2010). Alguns estudos mostraram o enriquecimento da via do metabolismo das purinas nas abelhas (ZHANG et al. 2022, XU et al. 2024).

Sabe-se que o HMF exerce um efeito anti-inflamatório ao inibir a atividade da xantina oxidase (LIN et al. 2012), que é uma enzima crítica que catalisa a via catabólica da purina. Isso corrobora o indicativo de efeito antioxidante do HMF, uma vez que a enzima xantina oxidase é um produtor endógeno de superóxido (LORNE et al. 2008). Assim, num contexto de contaminação de uma colmeia por pesticida, que provoca um estresse oxidativo, o HMF pode ser uma defesa importante, visto que os genes e metabólitos respondentes desempenham funções relacionadas ao metabolismo de purina e pirimidina (GAO et al. 2022).

É importante compreender que uma via metabólica consiste em uma série de reações químicas conectadas que alimentam às outras. O mapa global de vias metabólicas (map01100), o maior mapa de vias KEGG, apresenta 370 módulos com funções metabólicas específicas (KANEHISA et al. 2021). Logo, estudos que analisam as relações entre o HMF e as vias metabólicas podem identificar efeitos positivos ou negativos sobre as abelhas a depender da via de atuação.

A via do metabolismo de nucleotídeos (map01232) está relacionada ao crescimento de neurônios parassimpáticos (NANGLE & KEAST 2011) e danos ao DNA no fígado (LI et al. 2019). Embora não tenham sido encontrados estudos relatando a atuação do HMF nesta via para a espécie *Apis mellifera*, em leveduras foi demonstrado que o HMF reduz a taxa de crescimento específico (ASK et al. 2013), modulando genes envolvidos na via de metabolismo de nucleotídeos e outras (REGENBERG et al. 2006). Por outro lado, genes envolvidos na resposta ao estresse ambiental foram regulados positivamente pelo HMF (ASK et al. 2013). Esses resultados denotam que o HMF pode influenciar diferentes fenótipos (ativação ou inibição do crescimento, por exemplo).

No processo metabólico, os cofatores desempenham um papel importante nas atividades enzimáticas. Eles podem ser divididos em íons metálicos e moléculas orgânicas chamadas coenzimas (KIRSCHNING 2022). A compreensão da química dos cofatores (map01240) está diretamente relacionada à produção de vitaminas por fermentação e a exploração de enzimas biossintéticas de cofatores como alvos antibióticos (BEGLEY et al. 2008). Assim, para determinar se o HMF exerce efeito positivo ou negativo sobre as abelhas utilizando a via de biossíntese de cofatores, é necessário especificar uma via, visto a diversidade de reações químicas envolvendo os cofatores. Por exemplo, sabe-se que as abelhas apresentam enzimas, como a P450 (compostas por uma apoenzima e um cofator não proteico), que desempenham um papel na desintoxicação de compostos químicos, como o HMF, nas abelhas (JOHNSON et al. 2013).

A Via de sinalização FoxO (map04068), que contempla a família de genes forkhead box (Fox), participa do controle da gliconeogênese e da glicogenólise (TEANEY & CYR 2023, NIE et al. 2018). De acordo com KIYA et al. (2008), um gene Fox foi identificado no cérebro de *Apis mellifera*, e sua expressão no cérebro de abelhas operárias foi aumentada após a eclosão, sugerindo um papel para o gene no



desenvolvimento e maturação dos cérebros das operárias. Nessa perspectiva, a ativação da via de sinalização Fox reforça o papel das vias de sinalização da insulina na mediação da função e comportamento neuronal em insetos (WU & BROWN 2005, RITTSCHOF et al. 2015).

Apesar de não terem sido verificados estudos sobre a atuação do HMF nesta via em espécies de abelhas, em camundongos com diabetes e lesão hepática, o HMF não interfereu na glicemia e nível de lipídios, contudo modulou positivamente a função hepática (LU et al. 2021). Por outro lado, em *Drosophila melanogaster*, o HMF causou estresse oxidativo, perturbou o metabolismo da glicose e dos lipídios e induziu danos intestinais, danificando as vias de sinalização relacionadas, afetando o desenvolvimento deste inseto (LU et al. 2021).

Com relação à via de interação ligante-receptor neuroativo (map04080), a literatura ressalta que essa via envolve um conjunto de receptores localizados na membrana plasmática, desempenhando um papel na regulação da plasticidade neuronal, bem como nos processos de aprendizado e memória, conforme destacado por SU et al. (2009). HUANG et al. (2023) mostraram a importância desta via no aprendizado olfativo e na memória em abelhas.

Embasando esses relatos, foi observado que a pré-exposição de camundongos *Kunming* ao HMF (100 µg/ml, 1 h) atenua danos na barreira hematoencefálica e em neurônios do hipocampo, em condições de hipóxia hipobárica (LI et al. 2011a). Nestas condições, o HMF aumentou a capacidade de sobrevivência por agir como terapêutico contra distúrbios neuronais (LI et al. 2011b). Portanto, sob condições específicas, é sugestivo que o HMF atue positivamente no sistema nervoso das abelhas por meio da via de interação ligante-receptor neuroativo.

Os lisossomos (map04142) são organelas delimitadas por membrana em células animais que servem como o principal compartimento digestivo da célula, para o qual todos os tipos de macromoléculas são entregues para degradação (KEGG PATHWAY 2025a). Na literatura consultada, não foram encontradas informações sobre a degradação ou acumulação do HMF no organismo das abelhas. Entretanto, um estudo de GREGORC et al. (2019) apontou que o efeito citotóxico do HMF depende da dosagem de digestão pelas abelhas.

Esses achados demonstram que o HMF escapa da ação do sistema lisossomal das abelhas. Em humanos, por sua vez, o HMF é completamente eliminado via urina após 48h de sua administração oral (HARDT-STREMYR et al. 2013, PRIOR et al. 2006). Logo, o metabolismo, a biotransformação e a excreção do HMF e, portanto, a taxa de depuração do corpo depende da função orgânica de um indivíduo (ULBRICHT et al. 1984).

A via de sinalização da AMPK (map04152), por sua vez, atua em células eucarióticas em condições de baixa energia, sendo ativada quando ocorrem níveis elevados e reduzidos de adenosina trifosfato (ATP) e adenosina monofosfato (AMP), respectivamente (HARDIE et al. 2003). São escassos na literatura, estudos que evidenciem algum tipo de atuação do HMF sobre esta via.

A via de Transdução do paladar (map04742) desempenha papel fundamental no reconhecimento e seleção de alimentos benéficos e maléficos pelos animais (FABER et al. 2006). Os sabores básicos, amargo, doce, azedo e salgado, são reconhecidos

por humanos e pela maioria dos outros animais (KEGG PATHWAY 2025b). Estudos evidenciam a importância das vias metabólicas envolvidas nas funções de olfato e paladar para a adaptação de insetos a diferentes ambientes (SU et al. 2023, YANG et al. 2022). O paladar é crucial para as abelhas escolherem fontes adequadas de alimento, resinas, fontes de água e para o reconhecimento de companheiros de ninho. Curiosamente, quando as abelhas estão livres para expressar comportamentos de aversão, elas rejeitam soluções amargas e salinas altamente concentradas (SANCHEZ 2011). Portanto, é possível suspeitar que as abelhas rejeitem altas concentrações de HMF, devido a possibilidade de apresentar um sabor incomum.

As vias de neurodegeneração (map05022) é geralmente definida como perda progressiva e irreversível de neurônios, que pode afetar o sistema nervoso periférico ou central (ERKKINEN et al. 2018, MOT et al. 2018, KEGG PATHWAY 2025c). Embora os estudos sobre as neuropatologias em humanos tenham avançado nos últimos anos, o mesmo não aconteceu para as abelhas. MORFIN et al. (2021) relatam que as neuropatologias de abelhas estão associadas à redução do comportamento de limpeza devido à exposição subletal a compostos químicos específicos. Como já explicado anteriormente, o HMF parece ter um efeito protetor do sistema nervoso das abelhas por atuar na redução do estresse oxidativo e formação de radicais livres, dentre outros mecanismos (LI et al. 2011, SHAPLA et al. 2018, CIARLONE et al. 2023).

Na espécie *Bos taurus*, o HMF mostra interação com diferentes proteínas tais como CYGB (Citoglobina), NGB (Neuroglobina), MB (Mioglobina), SDHA (Succinato desidrogenase A), as do grupo ENSBTAG (a maioria, proteínas não caracterizadas) e HB (Hemoglobina) (Figura 5).

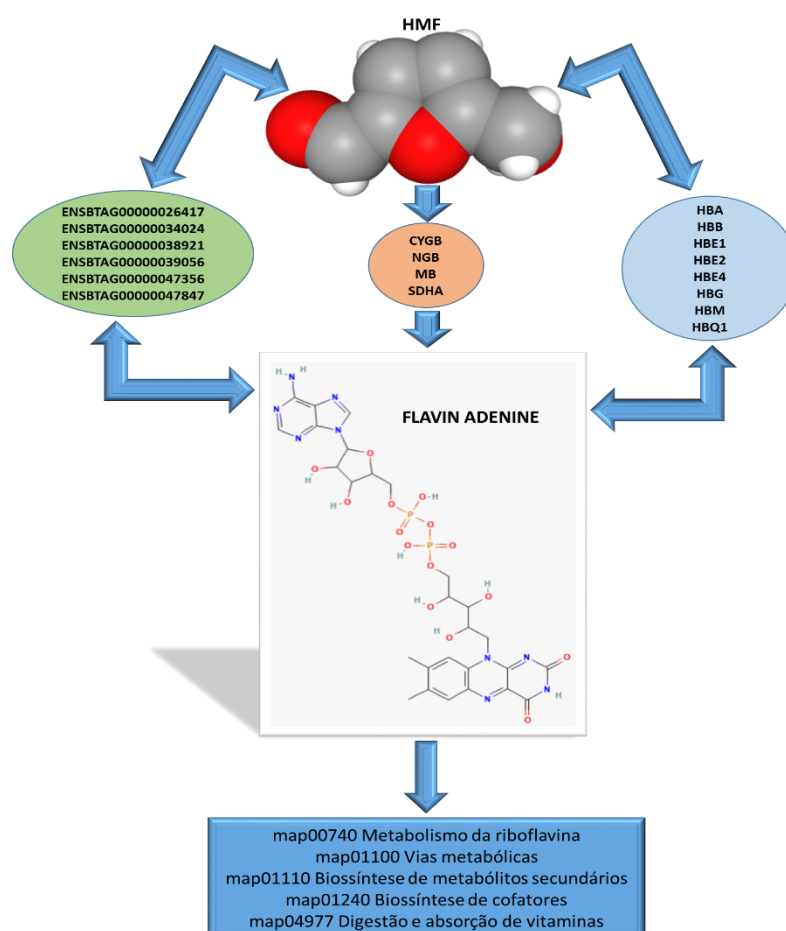
Globinas hexa coordenadas como CYGB e NGB vêm sendo caracterizadas estruturalmente e funcionalmente (CORTI et al. 2016, DE SANCTIS et al. 2004, DEWILDE et al. 2001, SAWAI et al. 2003). Funções propostas para as globinas hexa coordenadas incluem regulação redox, função de sensor de O<sub>2</sub> e funções enzimáticas (BLANK et al. 2011b, BURMESTER & HANKELN 2009, KAKAR et al. 2010). As globinas penta coordenadas como HB e MB desempenham funções respiratórias no transporte e armazenamento de O<sub>2</sub> (BLANK et al. 2011a, LÜDEMANN et al. 2019, MAIRBÄURL & WEBER 2012, WEBER & FAGO 2004). A SDHA (succinato desidrogenase) atua na transferência de elétrons, gerando um gradiente de prótons que é utilizado para a síntese de ATP, fornecendo energia para as células (RUTTER et al. 2010). Portanto, a depender das funções de cada uma das proteínas que interagem com o HMF, é possível prever que esta molécula modula importantes funções na espécie *Bos taurus*.

**Figure 5.** Interaction network of hydroxymethylfurfural in the *Bos taurus* species. Lines and, for directed edges, arrows of different colors represent different types of edges in the action view: binding (blue), activation (green), inhibition (red), catalysis (magenta), same activity (cyan) and reaction (black).

A adenina flavina dinucleotídeo é um produto de condensação de riboflavina e adenosina difosfato (STITCH 2024). É um cofator para a citocromo-b5 redutase, a enzima que mantém a hemoglobina em seu estado funcional reduzido, e para a glutatona redutase, uma enzima que também protege os eritrócitos de danos oxidativos (BOES & DURHAM 2017). Em sinergismo com a adenina flavina, o HMF,

que se liga covalentemente à hemoglobina, proporciona uma alta permeabilidade da membrana dos glóbulos vermelhos, onde aumenta a afinidade da hemoglobina ao O<sub>2</sub> (ABDULMALIK et al. 2005). Um outro estudo estabeleceu que o HMF produz modificação da afinidade de oxigênio da hemoglobina com potencial terapêutico promissor para aumentar o fornecimento de O<sub>2</sub> durante a hipóxia (LUCAS et al. 2019).

A partir da Figura 6, denota-se uma possível atuação do HMF na espécie *Bos taurus* por meio das vias KEGG, nas quais a adenina flavina está envolvida.



**Figura 6.** Proposta de atuação do HMF na espécie *Bos taurus*.

**Figure 6.** Proposed mechanism of action of HMF in the species *Bos taurus*.

Neste sentido, o HMF pode exercer efeitos positivos e negativos, conforme observa-se na Tabela 2.

**Tabela 2.** Vias de atuação do HMF sobre a espécie *Bos taurus*, evidenciando os efeitos positivos e negativos desta espécie.

**Table 2.** Pathways of action of HMF on the species *Bos taurus*, highlighting the positive and negative effects on this species.

Via	Efeito	Via	Efeito
map00740 Metabolismo da riboflavina	Positivo	map01240 Biossíntese de cofatores	Indeterminado
map01100 Vias metabólicas	Positivou ou Negativo	map04977 Digestão e absorção de vitaminas	Indeterminado
map01110 Biossíntese de metabólitos secundários	Não se aplica	-	-

Complementarmente, hipotetiza-se que o HMF pode atuar em espécies de mamíferos, como o *Bos taurus*, via metabolismo de riboflavina (map00740). A riboflavina é precursora de importantes coenzimas como FAD e FMN, que participam da cadeia transportadora de elétrons (POWERS 2003, EDWARDS et al. 1999, MERRILL et al. 1981).

Curiosamente, a riboflavina pode atuar ativando ou inibindo o estresse oxidativo, por meio da produção de superóxido e redução de hidroperóxidos, respectivamente (MASSEY 2000). Além disso, a riboflavina foi correlacionada ao mecanismo de transdução de sinais de células apoptóticas, bem como no controle de ritmos biológicos (MASSEY 2000). O HMF, neste contexto, apresentou efeitos antioxidantes e anti-isquêmicos (WEN et al. 2010), melhorou a lesão hepática aguda (DING et al. 2008) e inibiu o dano oxidativo aos hepatócitos (WEN et al. 2010). Tudo isso sugere o mecanismo anti-apoptose do HMF.

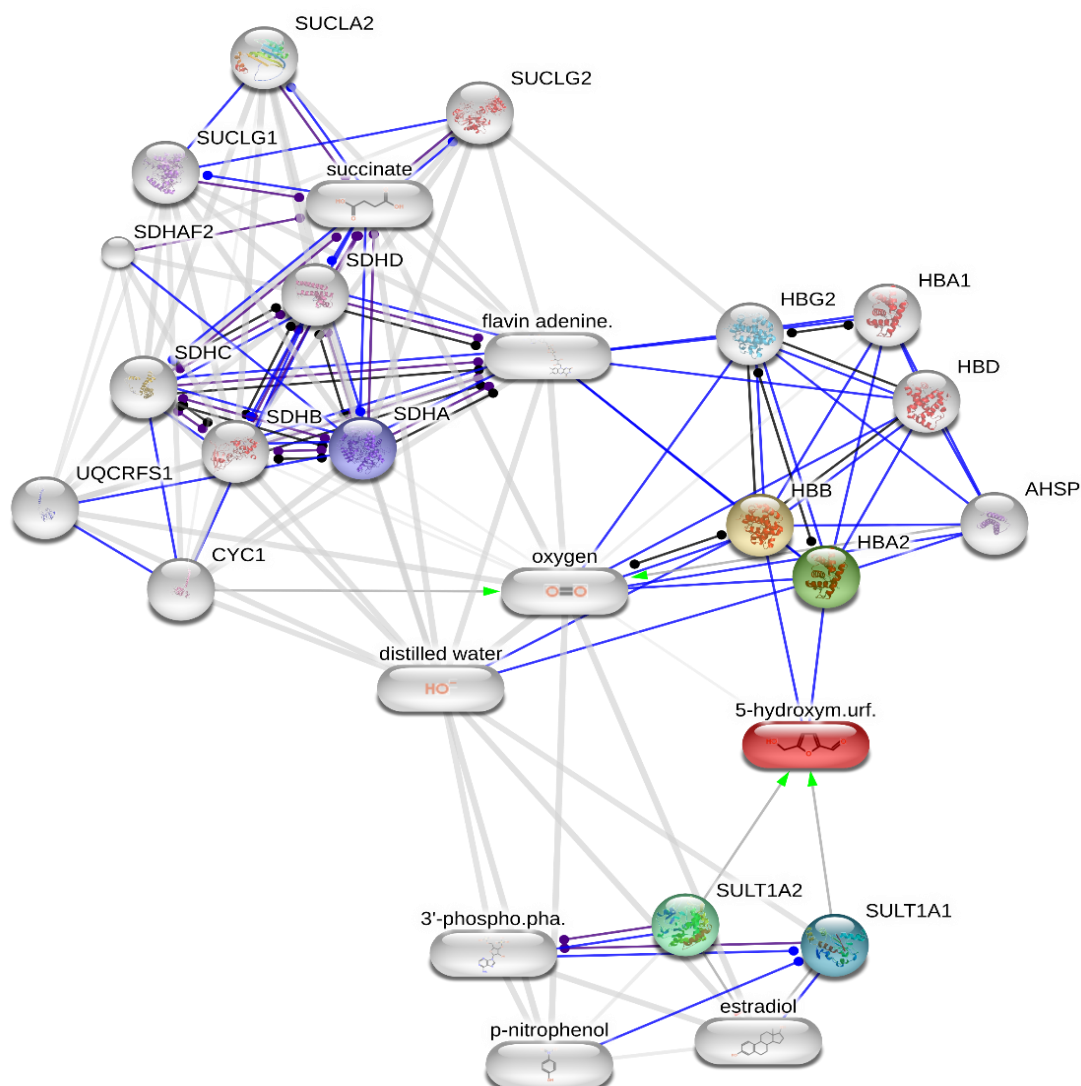
Estudos sugerem que o HMF pode ser um composto útil para prevenir danos aos neurônios durante o estresse oxidativo. Os efeitos neuroprotetores do HMF podem estar relacionados à resistência à apoptose e ao efeito antioxidante (GU et al. 2013).

Com relação à via de digestão e absorção de vitaminas (map04977) verificou-se que o teor de HMF está associado à composição dos alimentos e outros fatores como pH, atividade da água, temperatura, agente de fermentação e tempo (NGUYEN et al. 2016). Portanto, há de se investigar o conteúdo nutricional dos alimentos que serão fornecidos aos bovinos, para verificar a possibilidade de consumo de uma grande quantidade de HMF. E por outro lado, com foco no valor nutricional do leite, é importante investigar se o leite de vaca, principalmente em regiões semiáridas que apresentam extensos períodos de altas temperaturas, está sujeito a conter uma quantidade mais elevada de HMF em função da ingestão de dietas muitas vezes em condições de temperaturas elevadas.

A rede de interação apresentada na Figura 7, refere-se à possibilidade de atuação do HMF na espécie *Homo sapiens*. Verifica-se interação direta do HMF com as proteínas HBB (Hemoglobina beta), HBA2 (Hemoglobina alfa 2), SULT1A2 (Sulfotransferase 1A2), SULT1A1 (Sulfotransferase 1A1) e SDHA (Succinato desidrogenase A).

Nesta rede, a molécula líder também foi a adenina flavina, que interage com as proteínas SDHA, HBB e HBA2. A subunidade beta da hemoglobina (HBB) é um componente essencial da hemoglobina, desempenhando um papel importante na imunidade inata antiviral (YANG et al. 2019). A hemoglobina A2 (HBA2), representando menos de 3% da hemoglobina total em adultos, está envolvida no diagnóstico da beta-talassemia (STEINBERG & ADAMS 1991, HEAD et al. 2004). São necessários estudos funcionais que elucidem a capacidade de modulação dessas proteínas pelo HMF e vice-versa.





**Figura 7.** Rede de interação do hidroximetilfurfural na espécie *Homo sapiens*. Linhas e, para bordas direcionadas, setas de cores diferentes representam diferentes tipos de bordas na visão de ações: ligação (azul), ativação (verde), inibição (vermelho), catálise (magenta), mesma atividade (ciano) e reação (preto).

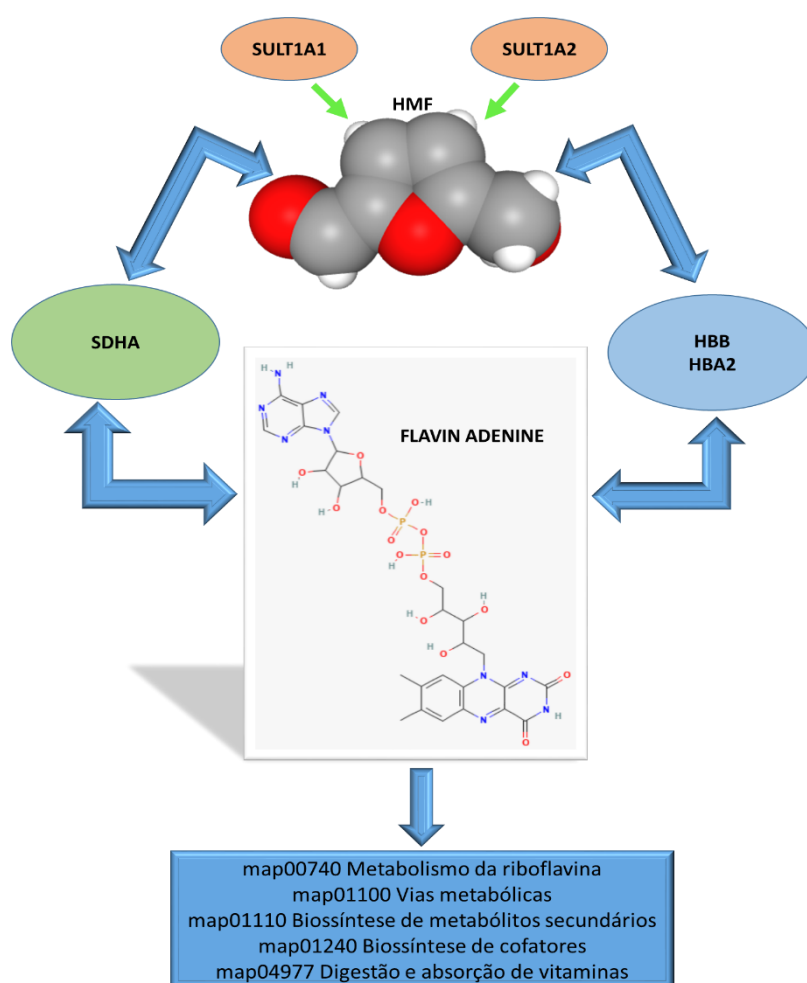
**Figure 7.** Hydroxymethylfurfural interaction network in the *Homo sapiens* species. Lines and, for directed edges, arrows of different colors represent different types of edges in the action view: binding (blue), activation (green), inhibition (red), catalysis (magenta), same activity (cyan) and reaction (black).

A SULT1A2 codifica uma difenol sulfato-transferase resistente ao calor, uma enzima-chave no metabolismo do ácido sulfúrico que catalisa uma variedade de hormônios (HARRIS et al. 2000, LV et al. 2023). As SULT1A1 e SULT1A2 possuem estruturas e funções semelhantes e compartilham substratos. Estudos em animais mostraram que a gordura da dieta regula a expressão do gene SULT1A1 em tecidos adiposos e hepáticos de camundongos obesos (GUTIERREZ-AGUILAR et al. 2012, LV et al. 2023).

Além disso, foi demonstrado que o gene SULT1A2 é altamente expresso em fígado saudável e pode estar envolvido na patogênese da doença hepática gordurosa não alcoólica (CHATTERJEE et al. 2021, LV et al. 2023). Ambas as enzimas, SULT1A1 e SULT1A2, mostram alta eficiência catalítica usando HMF como substrato (GLATT & SOMMER 2006).

Entretanto, efeitos citotóxicos aumentados foram observados após a administração intraperitoneal de Sulfooximetilfurfural (SMF), que é um metabólito do HMF. Efeitos nefrotóxicos e proliferação aumentada de hepatócitos foram detectados apenas na dosagem alta do HMF. Assim, os efeitos do HMF foram discretos e não afetados pela expressão de SULT1A1/2 (MORANA et al. 2012). Outro estudo levantou a hipótese de que o potencial hepatocarcinogênico de HMF se origina da formação de SMF mutagênico (MONIEN et al. 2012).

A representação esquemática da Figura 8 ilustra as possibilidades de atuação do HMF sobre o organismo humano. As proteínas SULT1A1 e SULT1A2 ativam o HMF, que por sua vez, interage com as proteínas SDHA, HBB e HBA2, para atuar nas vias KEGG da adenina flavina, de forma semelhante ao que ocorre na espécie *Bos taurus*.



**Figura 8.** Proposta de atuação do HMF na espécie *Homo sapiens*.

**Figure 8.** Proposed action of HMF in the *Homo sapiens* species.

Ficou notório que o HMF pode modular diferentes vias moleculares nas espécies *Apis mellifera*, *Bos taurus* e *Homo sapiens*. É necessário estabelecer limites e condições entre os efeitos benéficos e maléficos, afim de tomar providências para mitigar efeitos indesejáveis e usufruir de forma eficiente dos benefícios provenientes desta molécula nos diferentes organismos. Este estudo servirá de base para nortear pesquisas futuras sobre os mecanismos moleculares do HMF nas diferentes espécies analisadas.

## CONCLUSÃO

A interação do HMF com proteínas em diferentes organismos (*Apis mellifera*, *Bos taurus* e *Homo sapiens*) demonstra uma rede de efeitos biológicos que podem ser positivos ou negativos, dependendo da via metabólica. Na espécie *Apis mellifera*, é possível observar que o HMF possui potencial para modular processos de defesa e desintoxicação, especialmente por meio de sua interação com proteínas como a GB17880-PA e a LOC551167, que estão associadas à resistência a múltiplas drogas e ao transporte de moléculas. Uma importante hipótese a ser testada no contexto de resistência das abelhas aos inseticidas. Ademais, a interação do HMF com a molécula líder MgATP sugere um papel importante na regulação de processos bioquímicos dependentes de energia, como a fosforilação oxidativa e a sinalização celular, o que pode influenciar positivamente a saúde das abelhas em condições de estresse oxidativo.

Na espécie *Bos taurus*, particularmente, o HMF interage principalmente com proteínas como a CYGB, NGB, MB e SDHA, que estão envolvidas em funções respiratórias, regulação redox e produção de energia. A molécula líder adenina flavina parece mediar os efeitos do HMF, sugerindo que este composto pode atuar em vias metabólicas relacionadas ao metabolismo da riboflavina e à biossíntese de cofatores. Essas interações podem ter implicações positivas na proteção contra danos oxidativos.

Em humanos, o HMF interage com proteínas como HBB, HBA2, SULT1A1 e SULT1A2, que estão envolvidas no metabolismo de hormônios e na imunidade. A ativação do HMF pelas enzimas sulfotransferases pode levar tanto a efeitos benéficos (proteção contra danos oxidativos), quanto a efeitos adversos (formação de metabólitos potencialmente mutagênicos). Portanto, os efeitos do HMF no organismo humano são complexos e dependem de fatores como a dosagem, via metabólica ativada e estado fisiológico do indivíduo.

Estudos como este são importantes para compreender os mecanismos moleculares de atuação do HMF em diferentes organismos. Entretanto, os estudos *in silico* não são conclusivos, mas apenas levantam evidências que precisam de comprovação científica por meio da condução de estudos funcionais *in vitro* e *in vivo*.

## CONTRIBUIÇÕES DO AUTOR

Conceitualização, metodologia e análise formal, Eliane Macedo Sobrinho Santos, Bruna Santos Ribeiro e Anna Christina de Almeida; software e validação, Bruna Santos Ribeiro, Débora Martins Paixão e Hércules Otacílio Santos; investigação, Bruna Santos Ribeiro, Renata Gabriela Chaves Ferreira e Wagner Silva dos Santos; recursos e curadoria de dados, Janainne Nunes Alves e Sheila Rodrigues Oliveira; redação - preparação do rascunho original, Janainne Nunes Alves, Wagner Silva dos Santos e Sheila Rodrigues Oliveira; redação - revisão e edição, Janainne Nunes Alves, Sheila Rodrigues e Débora Martins Paixão; supervisão, Eliane Macedo Sobrinho Santos, Hércules Otacílio Santos e Anna Christina de Almeida; administração do projeto, Eliane Macedo Sobrinho Santos e Anna Christina de Almeida; obtenção de financiamento, Eliane Macedo Sobrinho Santos e Hércules Otacílio Santos. Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

## **FINANCIAMENTO**

Este trabalho foi apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pelo Instituto Federal do Norte de Minas Gerais (IFNMG)

## **DECLARAÇÃO DO CONSELHO DE REVISÃO INSTITUCIONAL**

Não aplicável a estudos que não envolvam humanos ou animais.

## **DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO INFORMADO**

Não aplicável porque este estudo não envolveu humanos.

## **DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS**

Os dados podem ser disponibilizados mediante solicitação.

## **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem ao IFNMG, UFMG e ao CNPq pelo apoio técnico e financeiro na condução deste estudo.

## **CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores declaram não haver conflito de interesses

## **REFERÊNCIAS**

- ABDULMALIK O et al. 2005. 5-hydroxymethyl-2-furfural modifies intracellular sickle haemoglobin and inhibits sickling of red blood cells. *British Journal of Haematology* 128: 552-561.
- AHMAD AVD et al. 2024. Computational Biology Approach to Predict Molecular Mechanism in Cancer. *Oral Oncology Reports* 100651.
- ALBALÁ-HURTADO S et al. 1997. Determination of free and total furfural compounds in infant milk formulas by high-performance liquid chromatography. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 45: 2128-2133.
- ASK M et al. 2013. Pulsed addition of HMF and furfural to batch-grown xylose-utilizing *Saccharomyces cerevisiae* results in different physiological responses in glucose and xylose consumption phase. *Biotechnology for Biofuels* 6: 181.
- BEGLEY TP et al. 2008. Cofactor biosynthesis--still yielding fascinating new biological chemistry. *Current Opinion in Chemical Biology* 12: 118-125.
- BLANK M et al. 2011a. Oxygen supply from the bird's eye perspective: globin E is a respiratory protein in the chicken retina. *Journal of Biological Chemistry* 286: 26507–26515.
- BLANK M et al. 2011b. A membrane-bound vertebrate globin. *PLoS ONE* 6: e2529
- BOES KM & DURHAM AC. 2017. Bone marrow, blood cells, and the lymphoid/lymphatic system. *Pathologic basis of veterinary disease* 17:724–804.
- BURMESTER T & HANKELN T. 2009. What is the function of neuroglobin? *Journal of Experimental Biology* 212: 1423–1428.
- CAPUANO E & FOGLIANO V. 2011. Acrylamide and 5-hydroxymethylfurfural (HMF) - a review on metabolism, toxicity, occurrence in food and mitigation strategies. *LWT - Food Science and Technology* 44: 793-810.

- CARDOSO AM et al. 2021. Sinalização purinérgica: implicações fisiopatológicas. Chapecó: Editora UFFS.
- CERVONI MS et al. 2017. Mitochondrial capacity, oxidative damage and hypoxia gene expression are associated with age-related division of labor in honey bee (*Apis mellifera* L.) workers. *Journal of Experimental Biology* 220: 4035-4046.
- CHATTERJEE A et al. 2021. Exome-wide scan identifies significant association of rs4788084 in IL27 promoter with increase in hepatic fat content among Indians. *Gene* 775: 145431.
- CIARLONE GE et al. 2023. 5-Hydroxymethylfurfural reduces skeletal muscle superoxide production and modifies force production in rats exposed to hypobaric hypoxia. *Physiological Reports* 11: e15743.
- CORTI P et al. 2016. Globin X is a six-coordinate globin that reduces nitrite to nitric oxide in fish red blood cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113: 8538–8543.
- CROSS CE et al. 1987. Oxygen radicals and human disease. *Annals of Internal Medicine* 107: 526-545.
- DE SANCTIS D et al. 2004. Crystal structure of cytoglobin: the fourth globin type discovered in man displays heme hexa-coordination. *Journal of Molecular Biology* 336: 917–927.
- DERMAUW W & VAN LEEUWEN T. 2014. The ABC gene family in arthropods: comparative genomics and role in insecticide transport and resistance. *Insect Biochemistry and Molecular Biology* 45: 89-110.
- DEWILDE S et al. 2001. Biochemical characterization and ligand binding properties of neuroglobin, a novel member of the globin family. *Journal of Biological Chemistry* 276: 38949–38955.
- DHAKAL J & ALDRICH CG. 2022. Temperature-dependent antimicrobial activity of menhaden fish oil in vitro and on pet food kibbles against salmonella. *Journal of Food Protection* 85: 478-483.
- DING X et al. 2008. Studied on separation, appraisal and the biological activity of 5-HMF in *Cornus officinalis*. *Zhongguo Zhongyao Zazhi* 33: 392-396.
- EDWARDS AM. et al. 1999. Photochemical and pharmacokinetic properties of selected flavins. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* 48: 36-41.
- ERKKINEN MG et al. 2018. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 10: a033118.
- FABER J et al. 2006. Advances in understanding taste. *What's New in Dentistry Rev. Dent. Press Orthodon. Facial Orthodontics* 11: 1.
- FALLICO B et al. 2004. Effects of conditioning on HMF content in unifloral honeys. *Food Chemistry* 85: 305-313.
- GAO J et al. 2022. Combined transcriptome and metabolite profiling analyses provide insights into the chronic toxicity of carbaryl and acetamiprid to *Apis mellifera* larvae. *Scientific Reports* 12: 16898.
- GLATT H et al. 2005. V79-hCYP2E1-hSULT1A1, a cell line for the sensitive detection of genotoxic effects induced by carbohydrate pyrolysis products and other food-borne



- chemicals. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* 580: 41-52.
- GLATT HR. & SOMMER Y 2006. Health Risks by 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) and Related Compounds, in *Acryl amide and Other Health Hazardous Compounds in Heat-Treated Foods* (Skog, K., and Alexander, J., Eds.) pp 328–357, Woodhead Publishing, Cambridge, England.
- GOTTESMAN MM et al. 2002. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nature Reviews Cancer* 2: 48-58.
- GREGORC A et al. 2019. Hydroxymethylfurfural affects caged honey bees (*Apis mellifera carnica*). *Diversity* 12: 18.
- GU H et al. 2013. 5-Hydroxymethylfurfural from wine-processed *Fructus corni* inhibits hippocampal neuron apoptosis. *Neural Regeneration Research* 8: 2605-2614.
- GUTIERREZ-AGUILAR R et al. 2012. Expression of new loci associated with obesity in diet-induced obese rats: From genetics to physiology. *Obesity* 20: 306-312.
- HARDIE DG et al. 2003. Management of cellular energy by the AMP-activated protein kinase system. *FEBS Letters* 546: 113-120.
- HARDT-STREMYR M et al. 2013. Determination of metabolites of 5-hydroxymethylfurfural in human urine after oral application. *Journal of separation science*, v. 36, n. 4, p. 670-676.
- HARMAND D. 1956. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology* 11: 298-300.
- HARRIS RM et al. 2000. Sulfation of “Estrogenic” alkylphenols and 17 $\beta$ -estradiol by human platelet phenol sulfotransferases. *Journal of Biological Chemistry* 275: 159-165.
- HAWTHORNE DJ & DIVEY GP. 2011. Killing them with kindness? In-hive medications may inhibit xenobiotic efflux transporters and endanger honey bees. *PLoS ONE* 6: e26796.
- HEAD CE et al. 2004. Some observations on the measurement of haemoglobin A2 and S percentages by high performance liquid chromatography in the presence and absence of alpha thalassaemia. *Journal of Clinical Pathology* 57: 276-280.
- HUANG J et al. 2023. Differential Brain Expression Patterns of microRNAs Related to Olfactory Performance in Honey Bees (*Apis mellifera*). *Genes* 14: 1000.
- IDZKO M et al. 2014. Nucleotide signalling during inflammation. *Nature* 509: 310-7.
- JOHNSON RM et al. 2013. Acaricide, fungicide and drug interactions in honey bees (*Apis mellifera*). *PLoS ONE* 8: e54092.
- JOHNSTON-COX H et al. 2010. Physiological Implications of Adenosine Receptor-Mediated Platelet Aggregation. *Journal of cellular physiology* 226: 46-51.
- JUNGER WG. 2011. Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling. *Nature reviews. Immunology*, 11: 201–212.
- KAKAR S et al. 2010. Structure and reactivity of hexacoordinate hemoglobins. *Biophysical Chemistry* 152: 1–14.
- KAMBOJ R et al. 2019. Optimization of process parameters on hydroxymethylfurfural content, diastase and invertase activity of coriander honey. *Journal of Food Science and Technology* 56: 3205-3214.

- KANEHISA M et al. 2021. KEGG: Integrating viruses and cellular organisms. *Nucleic Acids Research* 49: D545-D551.
- KARABOURNIOTI S & ZERVALAKI P. 2001. The effect of heating on honey HMF and invertase. *Apiacta* 36: 177-181.
- KAUSHIK G. 2015. Effect of processing on mycotoxin content in grains. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 55: 1672-1683.
- KEGG PATHWAY. 2025a.Disponível em: [https://www.genome.jp/dbget-bin/www\\_bget?ame04142](https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?ame04142). Acesso em: 11 mar.
- KEGG PATHWAY. 2025b.Disponível em: [https://www.genome.jp/dbget-bin/www\\_bget?ame04742](https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?ame04742). Acesso em: 11 mar.
- KEGG PATHWAY. 2025c.Disponível em: [https://www.genome.jp/dbget-bin/www\\_bget?ame05022](https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?ame05022). Acesso em: 11 mar.
- KIRSCHNING A. 2022. On the evolution of coenzyme biosynthesis. *Natural Product Reports* 39: 2175-2199.
- KITTS DD et al. 2012. Demonstration of antioxidant and anti-inflammatory bioactivities from sugar–amino acid Maillard reaction products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 60: 6718-6727.
- KIYA T. et al. 2008. Expression analysis of the FoxP homologue in the brain of the honeybee, *Apis mellifera*. *Insect Molecular Biology* 17: 53-60.
- KOONIN EV & GALPERIN MY. 2002. Sequence-Evolution-Function: Computational Approaches in Comparative Genomics. Boston: Kluwer Academic.
- KRAINER S et al. 2016. Effect of hydroxymethylfurfural (HMF) on mortality of artificially reared honey bee larvae (*Apis mellifera carnica*). *Ecotoxicology* 25: 320-328.
- LI Ming-Ming et al. 2011a. The protective role of 5-HMF against hypoxic injury. *Cell Stress and Chaperones*, 16: 267-273.
- LI Ming-Ming et al. 2011b. The protective role of 5-hydroxymethyl-2-furfural (5-HMF) against acute hypobaric hypoxia. *Cell Stress and Chaperones* 16: 529-537.
- LI M et al. 2019. Transketolase deficiency protects the liver from DNA damage by increasing levels of ribose 5-phosphate and nucleotides. *Cancer Research* 79: 3689-3701.
- LIN S-M et al. 2012. Identification and mode of action of 5-hydroxymethyl-2-furfural (5-HMF) and 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxylic acid (MTCA) as potent xanthine oxidase inhibitors in vinegars. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 60: 9856-9862.
- LORNE E et al. 2008. Role of extracellular superoxide in neutrophil activation: interactions between xanthine oxidase and TLR4 induce proinflammatory cytokine production. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 294: C985-C993.
- LU W et al. 2021. Effects of 5-HMF on glycolipid metabolism and hepatic function in mice with diabetes and hepatic injury. *Journal of Preventive Medicine* 1109-1112.
- LUCAS A et al. 2019. Increased Hemoglobin Oxygen Affinity With 5-Hydroxymethylfurfural Supports Cardiac Function During Severe Hypoxia. *Frontiers in Physiology* 10: 1350.
- LÜDEMANN J et al. 2019. Globin E is a myoglobin-related, respiratory protein highly expressed in lungfish oocytes. *Scientific Reports* 9: 1–11.

- LV H-Y et al. 2023. Association of SULT1A2 rs1059491 with obesity and dyslipidaemia in southern Chinese adults. *Scientific Reports* 13: 7256.
- MAGALHÃES J et al. 2005. Acute and severe hypobaric hypoxia increases oxidative stress and impairs mitochondrial function in mouse skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology* 99: 1247-1253.
- MAIRBÄURL H & WEBER RE. 2012. Oxygen transport by hemoglobin. *Comprehensive Physiology* 2: 1463–1489.
- MAO W et al. 2013. Honey constituents up-regulate detoxification and immunity genes in the western honey bee *Apis mellifera*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110: 8842-8846.
- MASSEY V. 2000. The chemical and biological versatility of riboflavin. *Biochemical Society Transactions* 28: 283-296.
- MERRILL AH et al. 1981. Formation and mode of action of flavoproteins. *Annual Review of Nutrition* 1: 281-317.
- MONIEN BH et al. 2012. Mutagenicity of 5-hydroxymethylfurfural in V79 cells expressing human SULT1A1: identification and mass spectrometric quantification of DNA adducts formed. *Chemical Research in Toxicology* 25: 1484-1492.
- MORANA BMF et al. 2012. Toxicity studies with 5-hydroxymethylfurfural and its metabolite 5-sulphoxymethylfurfural in wild-type mice and transgenic mice expressing human sulphotransferases 1A1 and 1A2. *Archives of Toxicology* 86: 701-711.
- MOT AI et al. 2018. An emerging role of dysfunctional axon-oligodendrocyte coupling in neurodegenerative diseases. *Dialogues Clin Neurosci* 20: 283–293.
- MORFIN N et al. 2021. First insights into the honey bee (*Apis mellifera*) brain lipidome and its neonicotinoid-induced alterations associated with reduced self-grooming behavior. *Journal of Advanced Research* 37: 75-89.
- NANGLE M & KEAST J. 2011. Semaphorin 3A inhibits growth of adult sympathetic and parasympathetic neurones via distinct cyclic nucleotide signalling pathways. *British Journal of Pharmacology* 162: 1083-1095.
- NGUYEN HT et al. 2016. Acrylamide and 5-hydroxymethylfurfural formation during baking of biscuits: Part I: Effects of sugar type. *Food Chemistry* 192: 575-585.
- NIE H et al. 2018. Genome-Wide Identification and Characterization of Fox Genes in the Honeybee, *Apis cerana*, and Comparative Analysis with Other Bee Fox Genes. *International Journal of Genomics* 2018: 5702061.
- OBA PM et al. 2022. Nutrient and Maillard reaction product concentrations of commercially available pet foods and treats. *Journal of Animal Science* 100: skac305.
- POWERS HJ. 2003. Riboflavin (vitamin B-2) and health. *The American journal of clinical nutrition* 77: 1352-1360.
- PRIOR RL et al. 2006. Identification and urinary excretion of metabolites of 5-(hydroxymethyl)-2-furfural in human subjects following consumption of dried plums or dried plum juice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 54: 3744-3749.
- REGENBERG B et al. 2006. Growth-rate regulated genes have profound impact on interpretation of transcriptome profiling in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genome Biology* 7: R107.

- RITTSCHOF CC et al. 2015. The energetic basis of behavior: bridging behavioral ecology and neuroscience. *Current Opinion in Behavioral Sciences* 6: 19-27.
- RUTTER J et al. 2010. Succinate dehydrogenase - Assembly, regulation and role in human disease. *Mitochondrion* 10: 393-401.
- SANCHEZ MGB. 2011. Taste perception in honey bees. *Chemical Senses* 36: 675-692.
- SAWAI H et al. 2003. Characterization of the heme environmental structure of cytoglobin, a fourth globin in humans. *Biochemistry* 42: 5133–5142.
- SHAPLA UM et al. 2018. 5-Hydroxymethylfurfural (HMF) levels in honey and other food products: Effects on bees and human health. *Chemistry central journal*. 12: 35.
- STEINBERG MH & ADAMS JG. 1991. Hemoglobin A2: origin, evolution, and aftermath. *Blood* 78: 2165-2177.
- STITCH database. 2024. Disponível em <http://stitch.embl.de/>. Acesso em 12 de agosto de 2024
- STURM A et al. 2009. The ABC transporter gene family of *Daphnia pulex*. *BMC Genomics* 10: 1-18.
- SU H et al. 2023. Metabolism response mechanism in the gill of *Oreochromis mossambicus* under salinity, alkalinity and saline-alkalinity stresses. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 251: 114523.
- SU SY et al. 2009. Transcriptomic Analysis of EGb 761-Regulated Neuroactive Receptor Pathway in Vivo. *Journal of Ethnopharmacology* 123: 68-73.
- TEANEY NA & CYR NE. 2023. FoxO1 as a tissue-specific therapeutic target for type 2 diabetes. *Frontiers in Endocrinology* 14: 1286838.
- TERUYO AO et al. 1996. Mechanism responsible for oligomycin-induced occlusion of Na<sup>+</sup> within Na/K-ATPase. *Journal of Biological Chemistry* 271: 25604-25610.
- TOSI E et al. 2001. Honey thermal treatment effects on hydroxymethylfurfural content. *Food Chemistry* 77: 71-74.
- ULBRICHT RJ et al. 1984. A review of 5-hydroxymethylfurfural (HMF) in parenteral solutions. *Toxicological Sciences* 4: 843-853.
- WEBER RE & FAGO A. 2004. Functional adaptation and its molecular basis in vertebrate hemoglobins, neuroglobins and cytoglobins. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 144: 141–159.
- WEN YZ et al. 2010. Determination of 5-Hydroxymethylfurfural in Decoction of *Rhizoma Polygonati*. *Guangzhou Zhongyiyao Daxue Xuebao* 27: 507-509.
- WU Q & BROWN MR. 2005. Signaling and function of insulin-like peptides in insects. *Annual Review of Entomology* 51: 1-24.
- XING Q et al. 2021. Contents and evolution of potential furfural compounds in milk-based formula, ultra-high temperature milk and pasteurised yoghurt. *International Dairy Journal* 120: 105086.
- XING Q et al. 2020. Effects of heat treatment, homogenization pressure, and overprocessing on the content of furfural compounds in liquid milk. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 100: 5276-5282.
- XU R et al. 2024. Proteome-metabolome profiling of wax gland complex reveals functional changes in honeybee, *Apis mellifera* L. *iScience* 27: 3.

- YAMADA P et al. 2011. Isolation of 5-(hydroxymethyl) furfural from lycium chinense and its inhibitory effect on the chemical mediator release by basophilic cells. *Planta Medica* 77: 434-440.
- YANG L et al. 2022. Global metabolomics of fireflies (Coleoptera: Lampyridae) explore metabolic adaptation to fresh water in insects. *Insects* 13: 823.
- YANG Q et al. 2019. Human hemoglobin subunit beta functions as a pleiotropic regulator of RIG-I/MDA5-mediated antiviral innate immune responses. *Journal of virology* 93: 10.1128/jvi. 00718-19.
- ZHAO L et al. 2013. In vitro antioxidant and antiproliferative activities of 5-hydroxymethylfurfural. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 61: 10604-10611.
- ZHANG Z et al. 2022. Distinct Roles of Honeybee Gut Bacteria on Host Metabolism and Neurological Processes. *Microbiology Spectrum* 10: e02438-21.
- ZOU D et al. 2014. Dihydromyricetin improves physical performance under simulated high altitude. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 46: 2077-2084.
- ZOU D et al. 2015. Protective effects of myricetin on acute hypoxia-induced exercise intolerance and mitochondrial impairments in rats. *PLoS ONE* 10: e0124727