

Estudo Teórico de Propriedades Moleculares de Ligantes para os Receptores Canabinóides CB₁

Sheila Cruz Araujo (IC)^{1*}, Danielle da Costa Silva (PG)², Káthia Maria Honório (PQ)^{1,2}

*sheila.araujo@usp.br

¹Escola de Artes, Ciências e Humanidades – USP, ² Centro de Ciências Naturais e Humanas - UFABC

Palavras Chave: Canabinóides, Receptores CB₁, Quimioinformática

Introdução

Cannabis sativa é uma planta com grande potencial terapêutico, apesar dos seus efeitos psicotrópicos. Essa planta é utilizada pelo homem para inúmeros fins, dentre os quais podem ser citados: alimentação, rituais religiosos e práticas medicinais. Além disso, a *Cannabis* possui uma enorme variedade de compostos psicoativos denominados canabinóides, alvo de grande interesse de diversos grupos de pesquisa no mundo inteiro. A partir do isolamento, da elucidação estrutural, síntese, metabolismo, farmacologia e dos efeitos fisiológicos dos canabinóides foi possível realizar a identificação e a clonagem dos seus respectivos receptores, localizados no sistema nervoso central (CB₁) e sistema nervoso periférico (CB₂), além dos ligantes endógenos¹. Tanto os receptores, quanto os ligantes endógenos dos canabinóides, estão envolvidos em processos inflamatórios, náuseas, obesidade e outros². Neste trabalho, os principais objetivos são: estudar alguns ligantes bioativos dos receptores CB₁, responsáveis por muitos efeitos bioquímicos e farmacológicos produzidos pela maioria dos compostos canabinóides e estabelecer uma relação das propriedades calculadas com a resposta biológica apresentada pelos compostos estudados.

Resultados e Discussão

As estruturas dos compostos pesquisados nesse trabalho podem ser observadas na Figura 1. A minimização da geometria e o cálculo das propriedades eletrônicas foram realizados por métodos teóricos de mecânica molecular MM+ e química quântica semi-empírico PM3 encontrados no pacote computacional HyperChem.

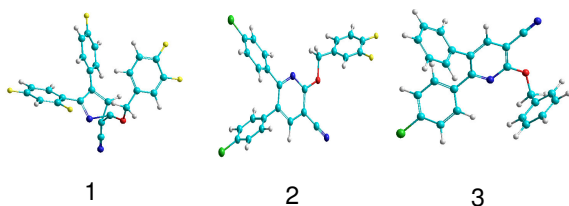


Figura 1. Estrutura química dos compostos estudados.

Os valores das propriedades calculadas são apresentados na Tabela 1, juntamente com o valor de atividade biológica (IC₅₀).

Tabela 1. Valores das propriedades calculadas.

	1	2	3
IC ₅₀ (nM)	66	1,3	2800
E _{HOMO} (eV)	-9,52	-9,37	-9,24
E _{LUMO} (eV)	-1,34	-1,25	-1,11
μ (Debye)	3,36	5,19	3,58
Área (Å ²)	530,54	610,83	515,54
Volume (Å ³)	1107,49	1195,07	1107,94
Log P	1,39	2,75	4,18

A partir da Tabela 1, as principais diferenças observadas foram: (i) os compostos apresentam variações no momento de dipolo, indicando que o composto mais potente (2) possui maior polaridade que os compostos menos potentes (1 e 3); (ii) o composto mais potente (2) apresenta volume e área maiores que os compostos menos potentes (1 e 3), ou seja, um maior número de interações pode ocorrer no sítio ativo do alvo, aumentando a atividade biológica. Observa-se que todos os compostos apresentam valores significativos de log P; assim, pode-se afirmar que esta propriedade não interfere na interação entre os compostos, já que todos conseguem ultrapassar a barreira lipídica facilmente.

Conclusões

As propriedades calculadas indicam que efeitos eletrônicos e estereoquímicos podem influenciar a interação entre os compostos químicos da classe dos canabinóides e os receptores CB₁, envolvidos no desenvolvimento de processos inflamatórios, náuseas e obesidade.

Agradecimentos

CNPq, FAPESP e CAPES.

¹ Honório, K. M.; Arroio, A.; Da Silva, A. B. F.; *Química Nova*, **2006**, 29, 318.

² Meurer, L. C.; Finke, P. E.; Mills, S.G.; Walsh, T. F.; Toupence, R. B.; Goulet, M. T.; Wang, J.; Tong, X.; Fong, T.M.; Lao, J.; Schaeffer, M. T.; Chen J.; Shen, P. C.; Stribling D. S.; Shearman, L. P.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2005**, 15, 645.