

MODELAGEM COMPARATIVA DA ENZIMA FAAH HUMANA E ESTUDO DA INTERAÇÃO DE INIBIDORES POR ANCORAMENTO MOLECULAR

Thaís Mara da Silva (IC)^{1*}, Roberta Tesch¹ (PG), Carlos M. R. Sant'Anna² (PQ), Carlos A. M. Fraga¹ (PQ)

*thaiss.mds@gmail.com

¹ Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio[®]), Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-902, Rio de Janeiro, Brasil., ² Departamento de Química, ICE, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 23851-970, Rio de Janeiro, Brasil.

Palavras Chave: canabinoides, faah, docking, cálculos quânticos.

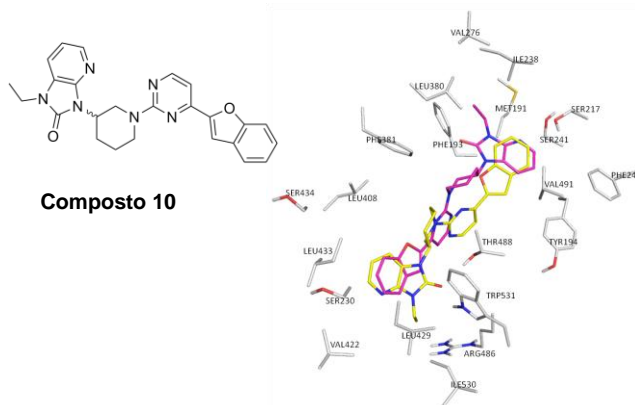
Introdução

A hidrolase de amida de ácidos graxos (*fatty acid amide hydrolase, FAAH*) é a enzima responsável pela hidrólise do endocanabinoide anandamida em ácido araquidônico e etanolamina. A inibição desta enzima eleva os níveis de anandamida que ativam os receptores canabinoides CB1 e CB2 acoplados à proteína-G, os quais regulam a liberação de neurotransmissores, tais como a acetilcolina, glutamato, GABA, dopamina e serotonina. Sendo assim, inibidores da *FAAH* podem apresentar atividade analgésica, anti-inflamatória, ansiolítica e antidepressiva, sem comprometimento da mobilidade, cognição ou temperatura corporal, sugerindo que *FAAH* pode representar um alvo terapêutico atraente para tratamento da dor, inflamação e diferentes desordens do sistema nervoso central [1].

Neste contexto, este trabalho descreve a criação de um modelo por homologia da enzima *FAAH* humana e sua validação, já que no banco de dados *Protein Data Bank* existem apenas estruturas cristalográficas de outras espécies. Adicionalmente realizamos a avaliação da capacidade do modelo em identificar inibidores relatados na literatura, utilizando uma combinação de métodos de modelagem molecular.

Em seguida, foram realizados cálculos quânticos semiempíricos através do método PM6 [5] no programa MOPAC2012, para se obter valores de entalpia de interação dos enantiômeros (*R*) e (*S*) do inibidor de *FAAH* cujo eutômero é o antípoda (*S*) ($K_i = 0.006 \mu\text{M}$). O efeito do meio aquoso foi mimetizado através da aproximação do contínuo. O eutômero (*S*) apresentou uma entalpia de interação 17,76 kcal/mol mais favorável do que o distômero (*R*, $K_i > 10 \mu\text{M}$).

Figura 1. Perfil de interação dos estereoisômeros do composto 10 no sítio de interação da *FAAH*. Enantiômero (*R*) em amarelo e o (*S*) em rosa.



Resultados e Discussão

O modelo (sequência UniProtKB O00519) foi construído através do módulo *Automated Mode* presente no servidor *Swiss-Model* [2]. A proteína-molde utilizada foi a estrutura cristalográfica 3QK5 [3]. Para a validação dos modelos, foi feita a análise do gráfico de Ramachandran construído no programa PROCHECK, obtendo 88% dos aminoácidos nas regiões mais favoráveis.

A validação da capacidade do modelo em identificar ligantes de alta afinidade foi realizada pelo ancoramento molecular de inibidores já descritos na literatura (15 compostos com faixa de atividade $< 1 \mu\text{M}$) versus compostos inativos (7 compostos com atividade $> 10 \mu\text{M}$) com o programa GOLD 5.2 (CCDC). CHEMPLP [4] foi a função de pontuação com melhor desempenho, capaz de classificar 72% dos ligantes ativos nas dez primeiras posições do ranqueamento.

Conclusões

A função ChemPLP se mostrou capaz de classificar separadamente ligantes ativos e inativos com percentuais bastante razoáveis e reproduziu desta maneira os resultados descritos na literatura.

Os cálculos quânticos semiempíricos também determinaram que o estereoisômero ativo do composto 10 apresenta uma interação mais favorável com a *FAAH*, demonstrando uma melhor complementaridade molecular, evidenciada principalmente pela participação de aminoácidos hidrofóbicos em seu reconhecimento molecular.

Agradecimentos

FAPERJ, INCT-INOVAR, CNPq, CAPES

¹Otrubova, K.; *et al.*; **2011**, 21: 4674.

²Peitsch, M. C., **1995**, 13: 658-660.

³Gustin D.J.; *et al.*; **2011**, 21: 2492

⁴O. Korb, *et al.*, **2009**, 49:1, 84-96

⁵Stewart, J.J.P., **2007**, 13:1173