



ESTUDO DA RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE PSICOFARMACOLÓGICA DE DELTA 9- TETRAHIDROCANABINOL E DELTA 7- TETRAHIDROCANABINOL

Tainara G. Coelho¹; Antonio F. de Figueiredo²; Heriberto R. Bitencourt³;
José C. Pinheiro⁴.

¹Laboratório de Química Teórica e Computacional, UFPA, Belém, Pará

²Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia, Castanhal, Pará

³Laboratório de Síntese Orgânica, UFPA, Belém, Pará

⁴Universidade do Estado do Pará, UEPA, Belém, Pará

tainaragaia2@gmail.com

Palavras-Chave: Canabinoides, Química Computacional, Relação Estrutura-Atividade.

Introdução

Os canabinoides constituem uma classe de compostos que podem ser isolados da planta *Cannabis sativa*, sintetizados em laboratório ou produzidos endogenamente por organismos mamíferos [1]. Essas substâncias exercem um amplo espectro de ações centrais e periféricas, como propriedades analgésicas, anticonvulsivantes e anti-inflamatórias, mediadas pela ativação de receptores específicos acoplados à proteína G [2], denominados CB1 [3] e CB2 [4]. Enquanto o receptor CB1 é altamente expresso no sistema nervoso central e atua como o principal mediador da psicoatividade canabinoide, o receptor CB2 encontra-se predominantemente em células do sistema imunológico [4]. Diante do interesse terapêutico nesses compostos, o estudo de suas interações moleculares tornou-se um tema de elevada relevância científica e social.

Neste trabalho, a relação estrutura-atividade psicofarmacológica dos canabinoides delta 9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) e delta 7-tetrahydrocannabinol (Δ^7 -THC) é investigada através do uso do potencial eletrostático molecular (MEP) e da interação com o receptor CB1 ("Docking Molecular"), buscando compreender as características estruturais-chaves dos compostos necessárias à manifestação (Δ^9 -THC) ou não (Δ^7 -THC) de atividade biológica durante essas interações.

Material e Métodos

2.1 Os Canabinoides Investigados

A Figura 1 mostra as estruturas 2D dos canabinoides retirados da literatura [5] e usados nesta investigação. A estrutura molecular do Δ^9 -THC (a) previamente otimizada [6] foi reotimizada com o método **B3LYP/6-31G**** e a sua conformação mais estável foi usada para desenhar a estrutura do Δ^7 -THC (b), que também foi otimizada completamente com o mesmo método disponível no programa Gaussian 98 [7].

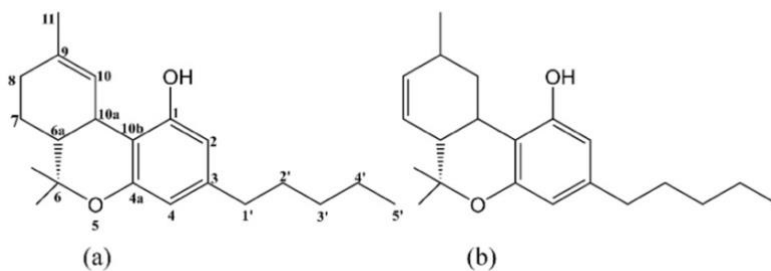


Figura 1.
Estruturas 2D

dos canabinóides Δ^9 -THC (a) e Δ^7 -THC (b)

Os mapas de MEP foram disponibilizados com o programa Molekel e o MEP foi calculado a partir da densidade eletrônica [9].

Os cálculos da interação ligante-receptor foram realizados utilizando o programa AutoDock [8-10]. As condições do procedimento mantiveram-se constantes durante todo o escrutínio da interação ligante-receptor, utilizando uma caixa de 40 unidades em cada direção (X, Y, Z), com as coordenadas do centro de massa (CM) dado por $x = 42,808$; $y = 27,788$ e $z = 31,724$.

Resultados e Discussão

A literatura reporta os canabinóides Δ^9 -THC (a) e Δ^7 -THC (b), cujas estruturas 2D da Figura 1, quanto a farmacologia, como psicoativo e inativo respectivamente. De acordo com os critérios estruturais estabelecidos, em princípio, ambos os isômeros apresentam os requisitos moleculares necessários para a existência de atividade biológica nos compostos, a saber: (1) a hidroxila fenólica em C1, (2) a cadeia lipofílica lateral em C3, e (3) um sistema de anel carbocíclico (que deve ser apropriadamente orientado na interação com o receptor biológico). Entretanto, evidências experimentais apontam que apenas o Δ^9 -THC ($C9=C10$) é psicoativo. A perda dessa propriedade pelo Δ^7 -THC é atribuída à sutil mudança estrutural induzida pelo novo posicionamento da ligação dupla em $C7=C8$ neste canabinoide, o que contribui para a orientação dos sistema de anel carbocíclico não adequada para a manifestação de psicoatividade.

Na Figura 3 são mostrados os mapas de MEP para os canabinóides investigados. Nesses compostos, os MEPSnegativos situam-se na faixa -123,6 a -53,34 kcal/mol (cores: vermelho e amarelo), enquanto os MEPS positivos situam-se na faixa +16,31 a +158,6 kcal/mol (cores: verde e azul). Os referidos canabinóides podem interagir com o receptor CB1 nas mencionadas.

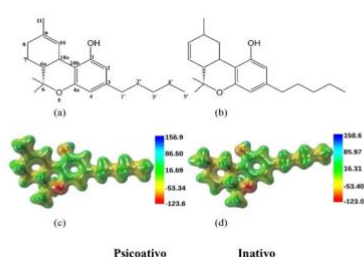


Figura 3. Estruturas 2D (a, b) e mapas de MEP (c, d), em kcal/mol, dos canabinóides Δ^9 -THC e Δ^7 -THC

A Figura 4 mostra as interações entre os canabinóides Δ^9 -THC e Δ^7 -THC com o receptor CB1. De acordo com essa figura, as interações entre Δ^9 -THC e o receptor CB1 ocorrem da

seguinte forma: Um dos átomos de H do CH₃ em C9 interage com o resíduo ILE105, enquanto o outro átomo de H da referida metila interage com o resíduo MET103; um dos átomos de H da CH₃ (metila) em C6 interage com o resíduo LEU 359, enquanto o outro átomo de H dessa metila interage com o resíduo LEU193; e o átomo C2' da cadeia lipofílica interage com o fragmento LEU383. Para o canabinóide D⁷-THC as interações são descritas como segue: o resíduo ILE105 interage simultaneamente com os átomos de C6 e C7; o átomo de C2' da cadeia lipofílica interage com o resíduo LEU259; e o átomo de H da OH fenólica interage com o resíduo SER383.

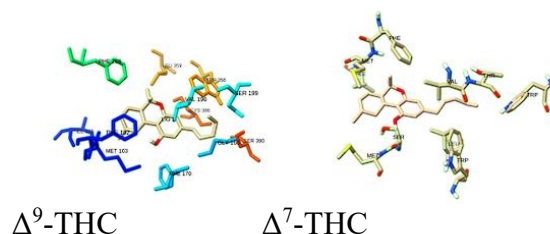


Figura 4. Interação dos canabinóides Δ⁹-THC e Δ⁷-THC com o receptor CB1.

Tabela 1. Interações dos canabinóides D⁹ – THC e D⁷ – THC com o receptor CB1

Canabinóides (ligantes)	E _{interação} (kcal/mol)	Distância de interação R (Å)	Interação ligante-receptor
Δ ⁹ -THC	-9,18	3,51	H do CH ₃ em C9 → ILE105
		3,75	
		3,69	H do CH ₃ em C9 → MET(103)
		3,29	
		3,62	H da CH ₃ em C6 → LEU193
Δ ⁷ -THC	-9,14		H da CH ₃ em C6 → LEU(359)
			o átomo C2' da cadeia lipofílica → LEU(387)
		3,61	átomos de C6 e C7 → ILE(105)
		3,39	
		3,22	átomos de C6 e C7 → ILE(105)
		3,11	o átomo de C2' da cadeia lipofílica → LEU(359)
			H do OH fenólico → SER(383)

Na Tabela 1 são mostradas as energias de interação (kcal/mol), distâncias de interação (Å) e interações ligante-receptor dos canabinóides Δ⁹-THC e Δ⁷-THC com o CB1

Conclusões

De acordo com os mapas de MEP, a mudança de posição da dupla ligação no anel cicloexeno propicia a orientação apropriada do sistema de anel carbocíclico à interação com o receptor CB1, contribuindo para o efeito psicoativo do D⁹-THC (canabinoide ativo), o que não se verifica com o D⁷-THC (canabinoide inativo).

A investigação das interações dos canabinóides D⁹-THC com o receptor CB1 ocorrem com as metilas do átomo de C9, com as metilas do átomo C6 e com o átomo C2' da cadeia lipofílica, enquanto que no D⁷-THC essas interações são ocorrem com os átomos C6 e C7, com o átomo C2' da cadeia lipofílica e com o átomo de hidrogênio da OH fenólica.

De acordo com as evidências apresentadas pelos estudos com MEP e docagem molecular (Molecular Docking), pode ser inferir que a posição da dupla ligação no anel cicloexeno, com a consequente orientação apropriada do anel carbocíclico MEP para a existência de psicoatividade.

Referências

- [1] PERTWEE, R. G. Cannabinoid receptor ligands: clinical and potential clinical applications. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, v. 9, n. 7, p. 1553-1571, 2000.
- [2] HOWLETT, A. C. et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacological Reviews*, v. 54, n. 2, p. 161-202, 2002.
- [3] MATSUDA, L. A. et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, v. 346, n. 6284, p. 561-564, 1990.
- [4] MUNRO, S.; THOMAS, K. L.; ABU-SHAAR, M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, v. 365, n. 6441, p. 61-65, 1993.
- [5] REGGIO, Patricia H.; GREER, Kaylar V.; COX, Stephanie M. The Importance of the Orientation of the C9 Substituent to Cannabinoid Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 32(7),1630-1635, 1989.
- [6] GAUSSIAN 98 (Revision A.7). Pittsburgh, PA: Gaussian, Inc., 1998.
- [7] POLITZER, Peter; LAURENCE, Patricia R.; JAYASURIYA, Keerthi. Molecular Electrostatic Potentials: An Effective Tool for the Elucidation of Biochemical Phenomena. *Environmental Health Perspectives*, 61,191-202, 1985.
- [8] STANZIONE, F.; GIANGRECO, I.; COLE, J. C. Use of molecular docking computational tools in drug discovery. In: WITTY, D. R.; COX, B. (Eds.). *Progress in Medicinal Chemistry*. New York: Elsevier, 2021.
- [9] CASTRO, J. S. O.; PINHEIRO, J. C.; MORAIS, S. S. S. et al. Design of N11 azaartemisinins potentially active against *Plasmodium falciparum* by combined molecular electrostatic potential, ligand-receptor interaction and models built with supervised machine learning methods. *Journal of Biophysical Chemistry*, 14(1), 1-29, 2023.
- [10] GOODSEL, D. S.; MORRIS, G. M.; OLSON, A. J. Automated docking of flexible ligands: applications of AutoDock. *Journal of Molecular Recognition*, 9(1),1-5, 1996.