



Análise estrutural e energética das interações entre o receptor canabinoide tipo 1 e ligante Canabidiol: abordagem por simulações de dinâmica molecular

Universidade Estadual de Londrina

José Gregorio Severiche-Castro, Tiago Antônio de Oliveira Mendes, Yaremis Beatriz Meriño-Cabrera, Alexandre Suman de Araujo, Marcello Ferreira da Costa.

Palavras-chave: *Cannabis*, simulação dinâmica, energia livre.

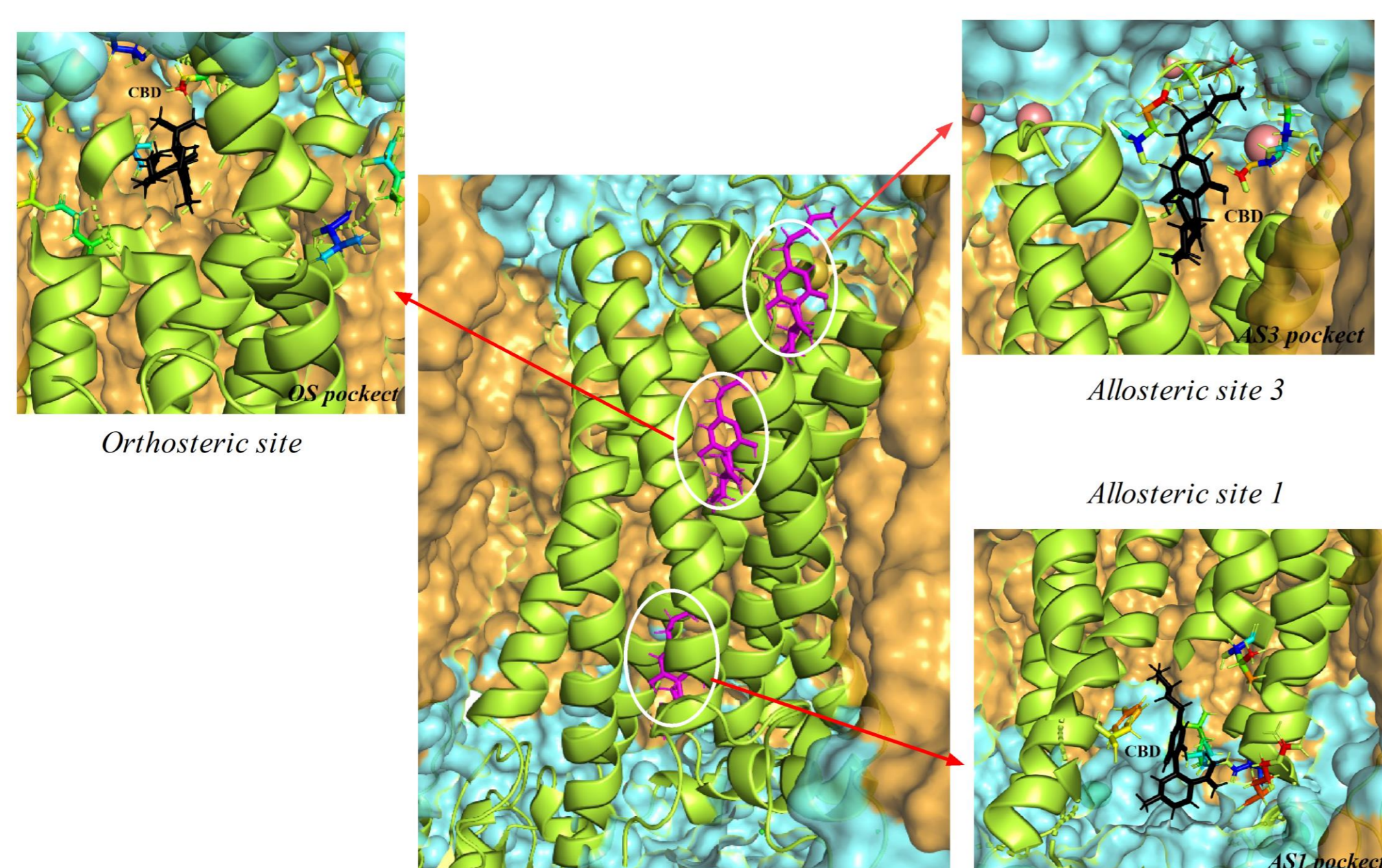
Introdução

Os receptores CB1 pertencem à família dos receptores acoplados à proteína G, encontrados nas terminações nervosas centrais e periféricas. Por meio do mapeamento *in silico* usando docking molecular, foi recentemente descoberto que o ligante CBD é capaz de se ligar a dois locais distintos (pocket 1 e 3) ao sítio ortostérico. Apesar da existência de estudos experimentais e dados calculados sobre a interação do CBD e do receptor CB1, não há conhecimento sobre a evolução temporal, modificações energéticas e estruturais que possam causar a ocupação de mais de um sítio de ligação no receptor CB1 pelo ligante (CBD).

Objetivos

Nós caracterizamos as energias de ligação, distâncias, perfil farmacofórico, RMSD e RMSF entre CBD e CB1 em sítios alostéricos e o ortostérico, o que contribui para elucidar os mecanismos estruturais e energéticos associados às interações

Material e Métodos



PDB:ID 5U09 Receptor de Canabinoide tipo 1 e ZINC04097406: Ligante Canabidiol

Docking Molecular

Dinâmica Molecular em membrana POPC e Água

Resultados e Discussão

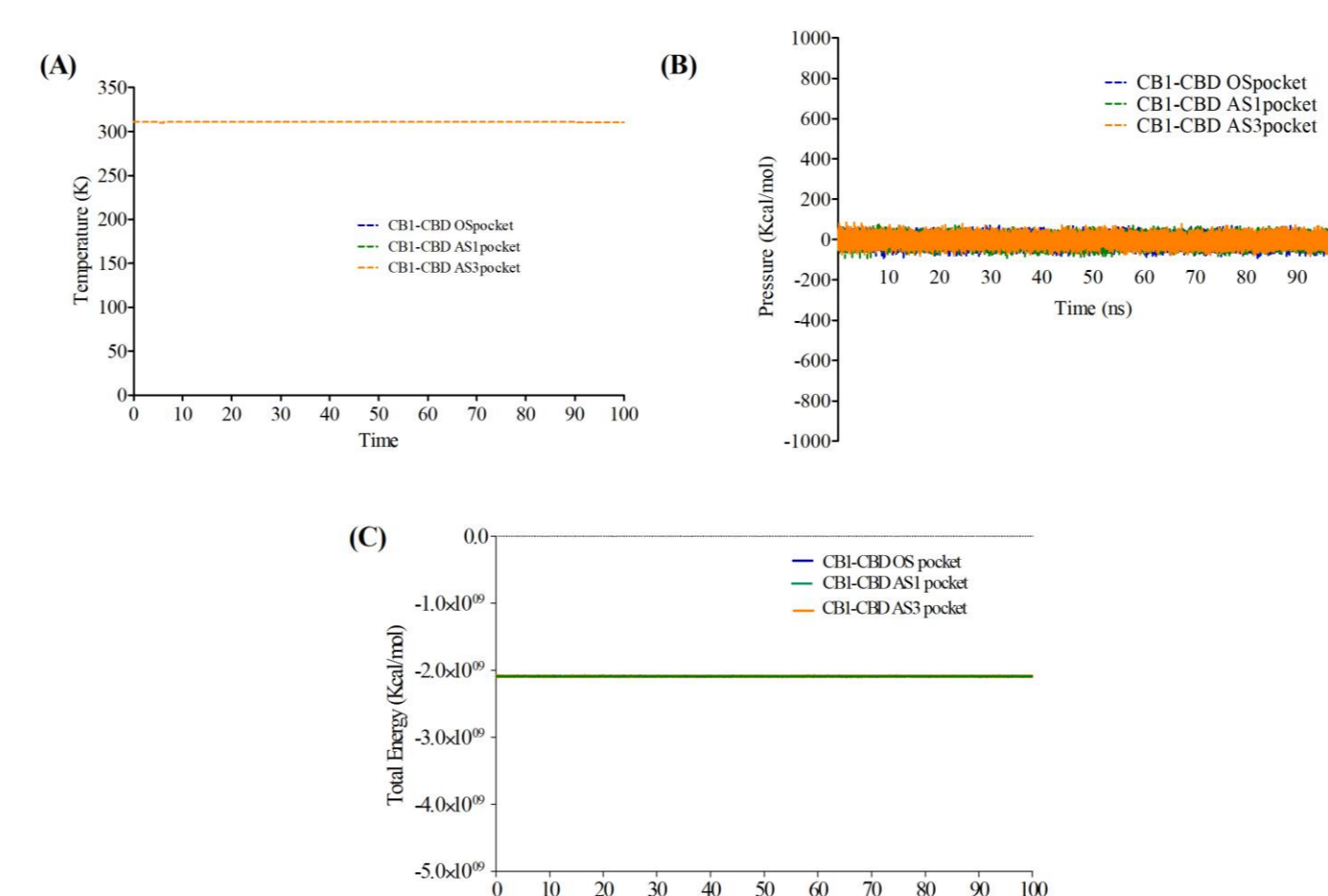


Figura 1. Temperature (A), pressure (B) and total energy (C) of the complex Cannabinoid receptor type 1 (CB1)-CBD bound to orthosteric site (OS), bound to allosteric site 1 (AS1) and bound to allosteric site 3 (AS3) after molecular dynamic simulation in POPC.

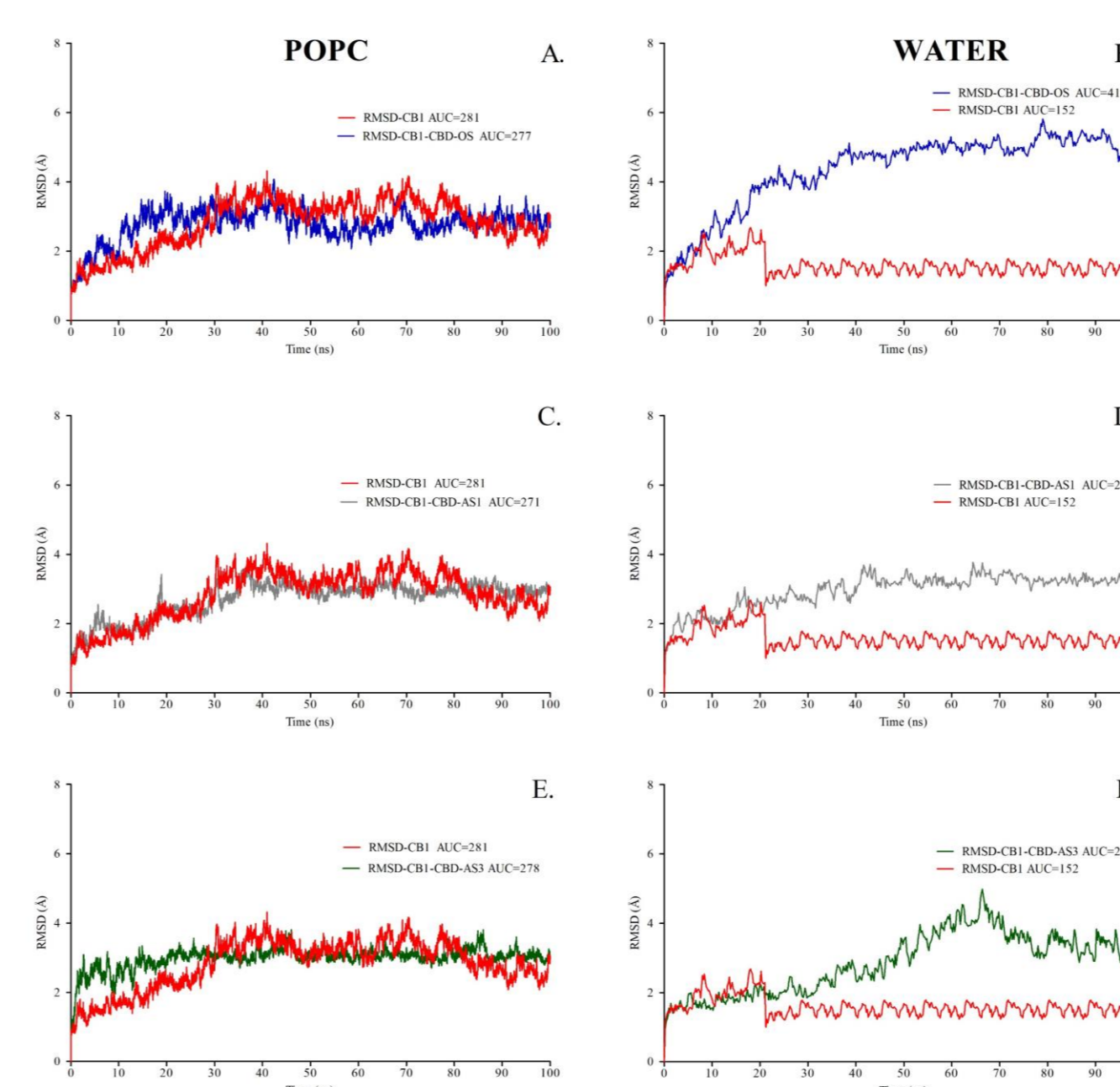


Figura 2. RMSD values of Cannabinoid receptor type 1 (CB1) obtained from molecular dynamic simulations in POPC and water box. Each RMSD curve were also compared against CB1 structure (red lines). (A and B) CBD bound to orthosteric site (OS); (C and D) CBD bound to allosteric site 1 (AS1) and (E and F) CBD bound to allosteric site 3 (AS3).

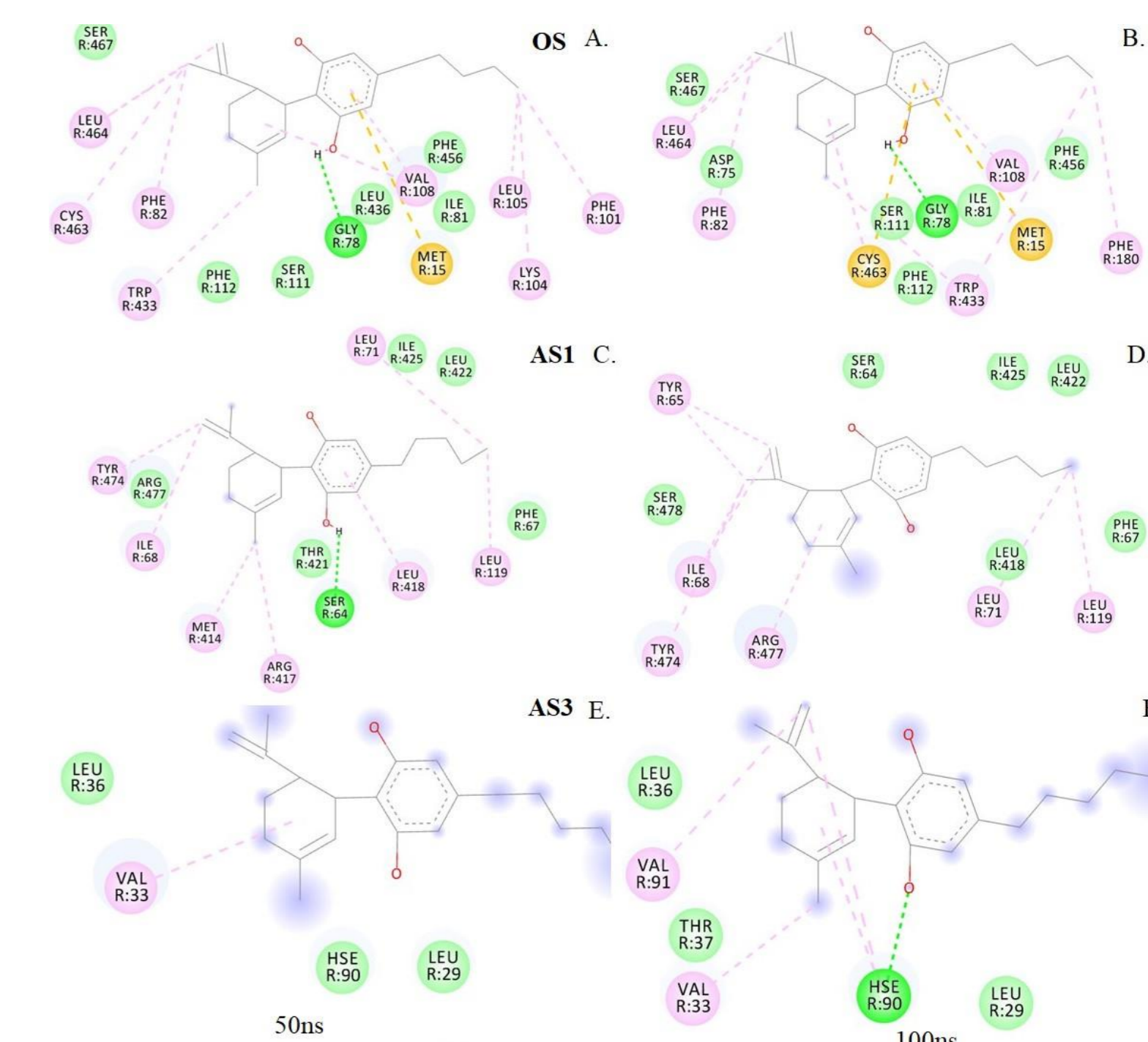


Figura 3. Pharmacophoric profile of the CBD-CB1 complexes in the middle (50ns) and in the end (100ns) of the molecular dynamic simulation in POPC membrane. (A and B) CBD bound to orthosteric site (OS); (C and D) CBD bound to allosteric site 1 (AS1) and (E and F) CBD bound to allosteric site 3 (AS3). Color ball and pointed line indicate the interaction type between CBD and residues side chains of CB1.

Tabela 1 Free binding energy values (*kcal/mol*) calculated by molecular dynamic simulation using LIE method of the interaction between CBD and CB1 protein in the several sites

SITE	$\Delta G_{bind(DM)}(Kcal/mol)$	
	POPC	WATER
OS	-9.3 ± 0.05	-1.7 ± 0.06
AS1	-14.4 ± 2.03	3.6 ± 0.21
AS3	-11.9 ± 1.08	3.8 ± 0.18

Conclusões

Este estudo caracterizou as energias de ligação, distâncias, perfil farmacofórico, RMSD e RMSF entre CBD e CB1 em sítios alostéricos e ortostéricos, o que contribui para elucidar os mecanismos estruturais e energéticos associados às interações. Aqui, também foi demonstrado que a maior estabilidade estrutural e ligações favoráveis entre o CBD e os resíduos de aminoácidos no sítio alostérico 1 (AS1) contribuem para melhorar a energia de ligação livre entre eles e confirmar que o CBD poderia atuar como um modulador alostérico. Porém, ao demonstrar uma redução significativa da estabilidade do sistema em água, nossos achados reforçam a ideia de que a contribuição da membrana POPC é essencial para a análise das interações CBD-CB1.

Bibliografia

- Straiker, A.; Dvorakova, M.; Zimmowitch, A.; Mackie, K., Cannabidiol inhibits endocannabinoid signaling in autaptic hippocampal neurons. *Molecular Pharmacology* **2018**, *94*, 743-748. 10.1124/mol.118.111864
- Sabatucci, A.; Tortolani, D.; Dainese, E.; Maccarrone, M., In silico mapping of allosteric ligand binding sites in type-1 cannabinoid receptor. *Biotechnology and Applied Biochemistry* **2018**, *65*, 21-28. 10.1002/bab.1589
- Li L.; Hu, J.; Li, L.; Song, F., Binding constant of membrane-anchored receptors and ligands that induce membrane curvatures. *Soft Matter* **2019**, *15*, 3507-3514. 10.1039/C8SM02504E

Apoio Financeiro