

XVI REUNIÃO CIENTÍFICA SÃO LUCAS

De 30 de outubro à 1º de novembro

AUDITÓRIO UNIDADE II



ANÁLISE IN SILICO DE AMINAS BIOGÊNICAS CONSTITUINTES DE UMA SECREÇÃO OBTIDA DAS GLÂNDULAS PAROTOIDES DE ANUROS BUFONIDEOS COM RECEPTORES COLINÉRGICOS DE SUBUNIDADE ALPHA9/ALPHA10 VISANDO DESENVOLVIMENTOS DE NOVOS FARMACOS PARA DOR CRÔNICA E INFLAMATÓRIA

SIQUEIRA, Fernanda Nathaly Dos Santos^{1,4}; OLIVEIRA, Rayan Maia^{2,4}; ZANCHI, Fernando Berton³; DIAS, Quintino Moura^{1,4,5}.

¹Centro Universitário São Lucas – Afya, ²Faculdades Integradas Aparício Carvalho (FIMCA), ³Laboratório de Bioinformática e Química Medicinal – Fundação Oswaldo Cruz – Fiocruz RO, ⁴Laboratório de Neuro e Imunofarmacologia (NIMFAR) – Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz RO ⁵Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Neuroimunomodulação - INCT- NIM

INTRODUÇÃO/OBJETIVO: A dor crônica e inflamatória é um fenômeno complexo que afeta a população, exigindo a busca incessante por novas alternativas terapêuticas. Nesse estudo, as endolaminas, compostos bioativos presentes na secreção das glândulas parotoides de anuros bufonídeos, emergem como potenciais agentes moduladores da dor, especialmente em relação aos receptores colinérgicos de subunidade alfa9/alfa10 ($\alpha 9\alpha 10$ nAChR). Este estudo visa realizar uma análise in silico dessas endolaminas, buscando elucidar suas interações com os receptores colinérgicos, um alvo promissor para o desenvolvimento de novos fármacos. O objetivo desse estudo específico incluem a construção da estrutura do $\alpha 9\alpha 10$ nAChR ligada ao ligante metilacaconitina, seleção de ligantes alvos, e determinação da energia de interação entre as endolaminas e o receptor, contribuindo assim para a compreensão de novos mecanismos de alívio da dor. **MATERIAL E METODOS:** Para a realização do estudo in silico, foi feita a seleção da estrutura do alvo molecular, iniciando com a busca da estrutura monomérica do receptor nicotínico alfa9 (nAChR $\alpha 9$) Homo sapiens (PDB 4UXU) no site Protein Data Bank (PDB), seguindo os seguintes critérios: estrutura tridimensional, resolução do experimento de cristalografia por difração de raios-X (em Å), seguido pela microscopia de baixa resolução da subunidade alfa do receptor nicotínico, tamanho e cadeia de aminoácidos. A subunidade monomérica alpha10 (nAChR $\alpha 10$) foi retirada do banco de dados de estrutura de proteína AlphaFold (<https://alphafold.ebi.ac.uk>) (AlphaFold AF-Q9GZZ6) do organismo Homo sapiens. Utilizamos como referência a topologia do receptor nicotínico

homopentamérico do organismo *Capitela Teleta* (PDB 4FAH) para o alinhamento das estruturas proteicas do nAChR $\alpha 9$ e nAChR $\alpha 10$, para a formação de um dímero das duas subunidades. Para a construção da estrutura utilizamos o software UCFS Chimera (<https://www.cgl.ucfs.edu/chimera/>) bem como, a localização do possível sítio de ligação do receptor com o ligante complexado Metilacaonitina. A seleção da molécula para controle, metilacaonitina, uma toxina antagonista do receptor nicotínico. Foi feita pelo banco de biomoléculas PubChem (Kim et al., 2016; <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). No mesmo site, buscamos a molécula alvo, ambas com estrutura tridimensional na qual foram baixadas no formato SDF. Para determinar a energia de ligação, foi realizada aplicando o download Estruturas 3D para acoplamento molecular seguido de conversão para o formato .pdb. A estrutura do receptor e as moléculas foram submetidas ao PyRx. Realizamos o Download da estrutura em macromolécula, assim atribuindo carga para os átomos de acordo com seu campo de força e transformamos as moléculas em ligante. A caixa simulação (grid de busca) foi construída através do software PyRx para determinar o encaixe dos ligantes com a estrutura, posicionada no sítio ativo de ligação. Foram concluídas as coordenadas center x, y, z (10.099, -2.433, -21.799). Com o número de pontos x, y, z (50, 55, 48), com espaçamento de 0,375 angstrom. Utilizando o código genético lamarckiano como parâmetros. Deste modo para avaliar a eficiência da interação das aminas biogênicas com o receptor utilizamos o redocking no qual compara a energia obtida da metilacaonitina de 10 interações com 10 interação das aminas biogênicas dando o retorno do docking molecular com o valor da energia da molécula que obteve mais destaque. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Os resultados mostram que a energia de ligação da metilacaonitina com o sítio de ligação do receptor foi de -4.89. Na qual usamos como base a energia de ligação com parâmetro e observamos a nossa molécula de interesse obtivemos 4 moléculas que superaram o valor controle da metilacaonitina, denominamos as seguintes identificações para as aminas biogênicas; EN-1, EN-2, EN-3, EN-4, bem como as respectivas energias de interação: EN-1 -7.49, EN-2 -5.62, EN-3 -5.48 e EN-4 -5.29. **CONCLUSÃO:** Com base no resultado, podemos observar que o esteróide apresenta uma baixa energia de ligação, o que sugere uma boa capacidade de ligação ao receptor colinérgico nicotínico alfa9/alfa10 ($\alpha 9\alpha 10$ nAChR) além disso, a energia de ligação das aminas biogênicas também foi mais baixa do que a da metilacaonitina uma molécula antagonista do receptor colinérgico nicotínico alfa9/alfa10 ($\alpha 9\alpha 10$ nAChR). Uma vez que evidências mostram que o receptor colinérgico nicotínico das subunidades $\alpha 9\alpha 10$ está envolvido no processo fisiopatológico da dor crônica e inflamatória, as aminas biogênicas mostram-se um potencial para o desenvolvimento de fármacos anti-inflamatórios e analgésicos.

AGRADECIMENTOS: À Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz RO) e ao Centro Universitário São Lucas – Afya.

PALAVRAS CHAVES: Análise in silico; Receptor nicotínico subtipo alfa9/alfa10; Fármacos analgésicos; Sítio de ligação; aminas biogênicas