

CARACTERIZACIÓN *IN SILICO* DE NANOAGREGADOS DE CANNABIDIOL EN AGUA



Cobá-Pacheco, E. A.¹, Acevedo-Escalante, M.F.², y Reyes-Figueroa, A. D.³

¹Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México. Contacto: eliascoba@proton.me

²Universidad Iberoamericana de Puebla, San Andrés Cholula, Puebla, México

³Centro de Investigación en Matemáticas, Apodaca, Monterrey, México

Reunión Virtual vía Teams: <https://bit.ly/10JUNecoba>

Resumen

El cannabidiol (CBD) es un compuesto no psicoactivo con propiedades analgésicas y anticonvulsivas. Recientemente, un estudio computacional sugirió que conglomerados de CBD podrían inhibir la agregación de péptidos A β amiloides, asociados con enfermedades como el Alzheimer y Parkinson. En este trabajo se estudian agregados de 2, 4, 6 y 8 moléculas de CBD en agua mediante simulaciones dinámicas moleculares en condiciones fisiológicas durante 240 ns. Las estructuras se caracterizan a través de funciones de distribución radial (FDR), y se aplica un análisis de clústers y energías de interacción. Las FDRs entre oxígenos sugieren interacciones que involucran pares de átomos a una distancia de 3.06 Å (primer máximo Fig. 2), y las FDRs entre oxígenos del CBD y el agua indican el incremento de la deshidratación en función del tamaño del clúster. Se obtuvo una energía potencial atractiva entre las moléculas, la cual aumenta con el número de estas. Se concluye que puentes de hidrógeno podrían ser un detalle estructural relevante en los cúmulos, y que también, existe una dependencia entre el número de CBDs y el tiempo de vida del agregado, sugiriendo que a partir de 6 CBDs surgen condiciones más favorables para periodos largos.

Introducción

El cannabidiol (CBD), derivado de la planta *Cannabis sativa*, es un compuesto no psicoactivo que ha sido evaluado en pruebas clínicas para tratar la psicosis, epilepsia, cáncer, diabetes, insomnio y dolor crónico [1], resultando su efectividad para el tratamiento de síndromes como el de Lennox-Gaustat [2]. En 2021 un estudio computacional sugirió que conglomerados de CBD podrían inhibir la agregación de péptidos A β amiloides, vinculados con enfermedades como el Alzheimer y Parkinson [3].

Objetivo

Caracterizar estructuralmente los agregados de CBD en agua mediante simulaciones de dinámica molecular.

Metodología

Se modelan sistemas compuestos por 2, 4, 6 y 8 CBDs (GROMOS54a7 ff), 1700 moléculas de agua/CBD (SPC/E) y una concentración de 150 mM de NaCl. La dinámica molecular duró 240 ns a una temperatura de 37 °C y una presión de 1 bar (Fig. 1). Se utilizó el software GROMACS 2019.5 y MDAAnalysis para el cálculo de funciones de distribución radial (FDR) (Fig. 2, 3) durante los últimos 20 ns. El análisis de clusters se realiza considerando los primeros máximos de la Fig. 3a (< 3.5 Å) que contienen la primera capa de hidratación, como un criterio de separación máxima entre átomos más cercanos de diferentes moléculas que forman un agregado.

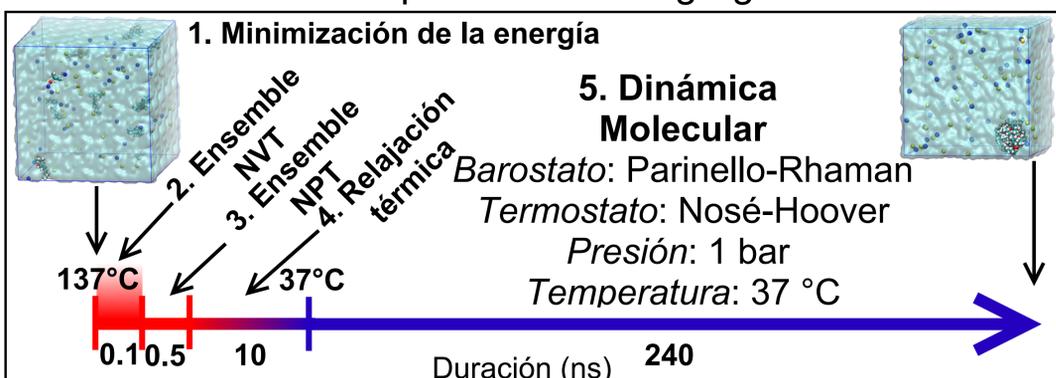


Figura 1. Protocolo de simulación.

Resultados

Oxígenos del CBD suelen encontrarse a una distancia 3.06 y 3.33 Å entre sí (Fig. 2), sugiriendo la formación de puentes de hidrógeno. Al aumentar las moléculas se incrementa la deshidratación y se generan exclusiones por

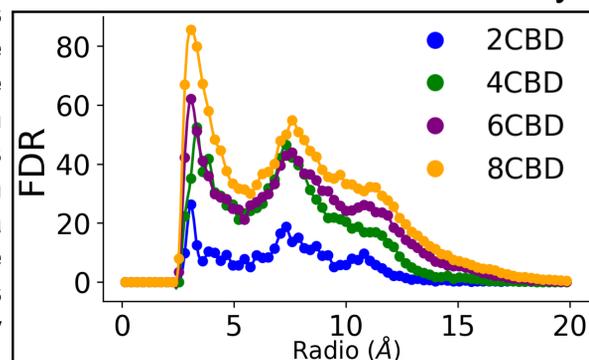


Figura 2. FDR entre oxígenos en el CBD (O1-O1).

la geometría irregular del agregado (Fig. 3b). La energía de interacción promedio para un CBD en el clúster según el número de moléculas fue: -68.7 ± 11 (4 CBDs), -82.2 ± 11.4 (6 CBDs) y -93.1 ± 13.1 (8 CBDs) kJ/mol.

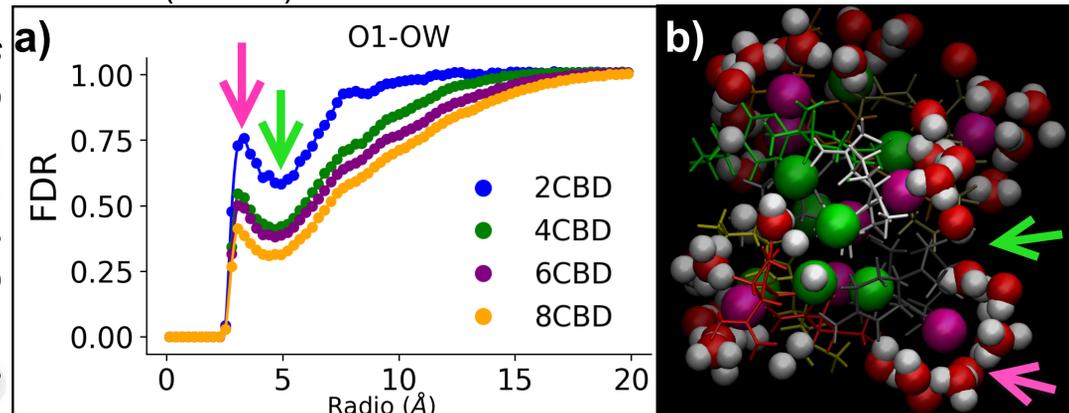


Figura 3. a) FDR entre oxígenos en el CBD y el agua (O1-O_W). b) Agua alrededor de átomos O1 (morados) y exclusión formada (flecha verde), coincide con mínimo de FDR a ~ 5 Å.

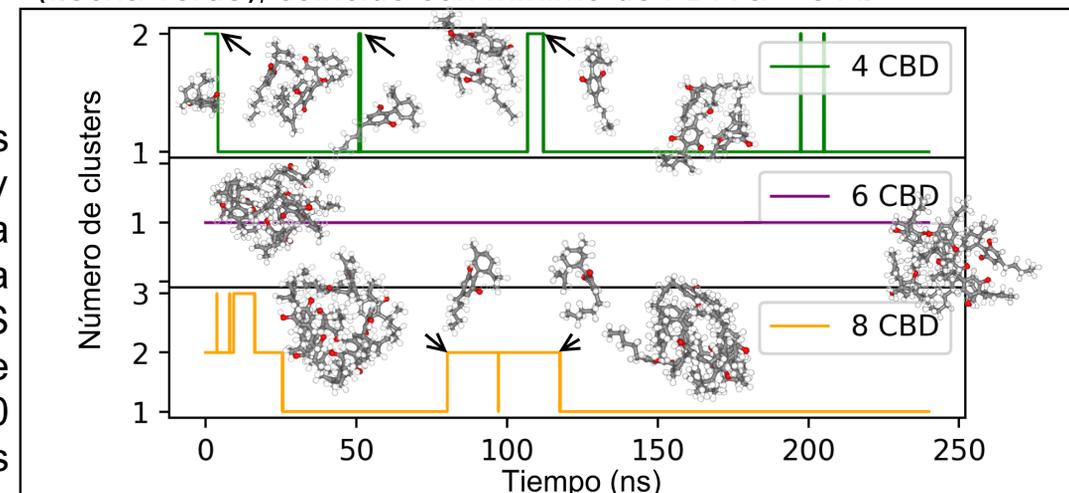


Figura 4. Número de clusters en el tiempo.

Conclusiones

Puentes de hidrógeno podrían ser un detalle estructural relevante del agregado. Las fuerzas atractivas (hidrofóbicas) y la deshidratación dependen del número de CBDs. A partir de 6 CBDs se observan condiciones favorables para la agregación durante lapsos prolongados (240ns) (Fig. 4).

Referencias

- [1] Peng, J. et al. (2022). A narrative review of molecular mechanism and therapeutic effect of cannabidiol (CBD). *Basic Clin Pharmacol Toxicol*.
- [2] Devinsky, O, et al. (2018). Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*.
- [3] Chrobak, W. et al. (2021). Component of Cannabis, Cannabidiol, as a Possible Drug against the Cytotoxicity of A β (31–35) and A β (25–35) Peptides: An Investigation by Molecular Dynamics and Well-Tempered Metadynamics Simulations. *ACS Chem. Neurosci*.