

Estudos computacionais sobre o mecanismo de ação e relação estrutura-atividade de moléculas com atividade anti-falcizante

Bárbara VelameTeixeira¹ (PG), Odailson Santos Paz¹ (PG), Marcelo S. Castilho^{1*} (PQ)
*castilho@ufba.br

¹Laboratório de Bioinformática e Modelagem Molecular (LaBIMM), Faculdade de Farmácia (UFBA) - Salvador, BA.

Palavras Chave: Receptor de adenosina, anemia falciforme, similaridade morfológica

Introdução

Receptores de adenosina 2B (RA2B) estão envolvidos no processo de falcização de hemácias o que torna esse receptor um possível alvo para o desenvolvimento de fármacos para o tratamento de paciente com anemia falciforme¹. Estudos anteriores realizados em nosso grupo levaram a identificação de um conjunto de moléculas com atividade anti-falcizante (Figura 1). Esse efeito é compatível com ação antagonista sobre RA2B, mas não foi possível até o momento comprovar experimentalmente o seu mecanismo de ação. Visando investigar essa questão do ponto de vista molecular, estratégias baseadas em similaridade química foram empregadas.

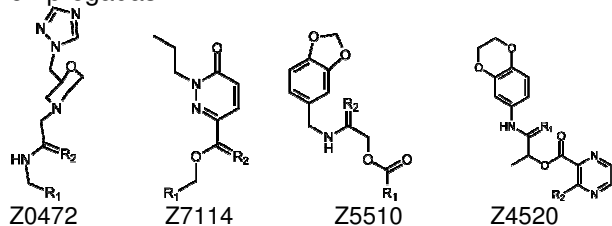


Figura 1. Esqueleto geral de moléculas com atividade anti-falcizante

Resultados e Discussão

Considerando que moléculas similares, interagem de forma semelhante com a macromolécula, o programa Surfex-sim foi utilizado para calcular a similaridade morfológica de 4 compostos com atividade anti-falcizante em relação a um antagonista competitivo (ZM)² e um antagonista alostérico (ZB)³ de RA2B (tabela 1). Durante essa etapa, parâmetros padrão do programa foram utilizados.

Tabela 1. Similaridade morfológica e atividade das moléculas

	Z0472	Z7114	Z4520	Z5510
ZM	6,13	6,71	6,34	6,41
ZB	7,43	5,21	5,25	5,42
Atividade antifalcizante %	65	65	84,5	98,5

De acordo com o score fornecido pelo programa, Z0472 apresenta maior similaridade com o antagonista alostérico (ZB). A análise visual das moléculas sobrepostas indica que apesar delas ocuparem volumes equivalentes, ZB apresenta

anéis aromáticos hidrofóbicos nas extremidades, enquanto Z0472 apresenta anéis polares (furano ou imidazol). Isso pode explicar a baixa atividade biológica dessa molécula (Figura 2).

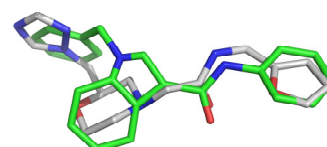


Figura 2. Superposição das moléculas ZB e Z0472, segundo sua similaridade morfológica

As outras moléculas tem maior similaridade com ZM, o que sugere um mecanismo de ação competitivo. Seguindo o mesmo raciocínio, pode-se verificar que tanto Z5510 quanto ZM apresentam uma hidroxila num dos anéis terminais, enquanto do lado oposto da molécula as interações realizadas pelo anel furano são mimetizadas pelo metilenodioxí (Figura 3).

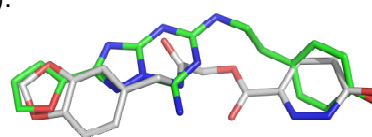


Figura 3. Superposição das moléculas ZM e Z5510, segundo sua similaridade morfológica

Z7114 não apresenta um grupo polar na posição equivalente a essa hidroxila, o que deve reduzir suas interações com o sítio de ligação em RA2B e, portanto diminuir sua atividade biológica.

Conclusões

A comparação da similaridade química de moléculas com atividade anti-falcizante sugere que elas têm mecanismo de ação diferente. A partir dessa hipótese, modificações moleculares distintas devem ser realizadas para otimizar a potência desses compostos líderes: substituição de anéis polares por hidrofóbicos em Z0472; inclusão de grupos capazes de realizar ligação de hidrogênio na cadeia alquílica de Z7114.

Agradecimentos

FAPESB; CAPES

¹ZHANG, Y. et al. Detrimental effects of adenosine signaling in sickle cell disease. *Nature Medicine*, v.17 n.1, p.79-86, 2011.

²JAAKOLA, V. et al. Å Crystal Structure of a Human A2A Adenosine Receptor Bound to an Antagonist. *Science*. 2008 November 21; 322(5905)

³TRINCAVELLI M. et al. Allosteric modulators of human A2B adenosine receptor. *Biochimica et Biophysica Acta* 1840 (2014) 1194–1203