

## Modelos farmacofóricos para uma série de agonistas do receptor de adenosina subtipo 2A.

Odailson S. Paz<sup>1,2</sup>(PG), Marcelo S. Castilho<sup>2\*</sup>(PQ)

<sup>1</sup>Programa de pós-graduação em biotecnologia- UEFS/FIOCRUZ, Feira de Santana, Bahia, Brasil

<sup>2\*</sup>Laboratório de Bioinformática e Modelagem Molecular, Faculdade de Farmácia – UFBA, Salvador, Bahia, Brasil

Palavras Chave: Anemia falciforme, RA2A, Farmacoforo

### Introdução

Anemia falciforme (AF) é uma doença hereditária, resultante da mutação no gene da globina beta, que pode causar oclusão dos vasos, episódios de dor e danos nos órgãos. No Brasil 3.500 crianças nascem com AF a cada ano.<sup>1,2</sup> Todavia o arsenal terapêutico para tratar esses pacientes tem efeito paliativo apenas. Agonistas de receptores de adenosina do subtipo 2A (RA2A) reduzem os sintomas decorrentes da hipóxia/reperfusão causados pela falcização das hemácias.<sup>3</sup> Visando elucidar as exigências farmacofóricas que explicam as relações entre a estrutura-química e atividade biológica (REA) de agonistas de RA2A e diferenciar ligantes verdadeiros de falso-positivos, diferentes critérios foram utilizados para investigar modelos farmacofóricos construídos com auxílio do programa GALAHAD.

### Resultados e Discussão

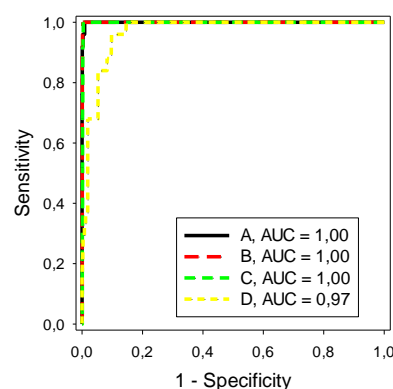
4 agonistas de RA2A, cuja potencia varia de 1,2 a 270 nM foram alinhados de forma flexível, entre si, a fim de identificar pontos farmacofóricos comuns. Inicialmente, os modelos construídos foram avaliados através de uma função multi-objeto que considera a tensão conformacional, a sobreposição estérica das moléculas e a similaridade farmacofórica dos pontos identificados. Entre os critérios para seleção do melhor modelo, pode-se utilizar o valor de Mol-qry e especificidade dos modelos. Seguindo essa estratégia os modelos A, B, C e D (Tabela 1) foram selecionados para a etapa subsequente de análise.

**Tabela 1.** Parâmetros estatísticos de modelos farmacofóricos construídos com auxílio do programa GALAHAD.

Modelo	Especificidade	Mol_qry
A	3.091	487.27
B	2.767	418.89
C	2.769	448.78
D	2.406	304.60

Uma das aplicações de modelos farmacofóricos é a triagem virtual de potenciais ligantes do alvo terapêutico. Por essa razão, avaliou-se a capacidade dos modelos em identificar moléculas

ativas, num banco de dados formado por 25 ativas e 1325 falso-positivos, os quais foram gerados com auxílio do servidor DUD-e (<http://dud.docking.org/>). A especificidade e sensibilidade de cada modelo foram avaliadas através da curva ROC, que também permitiu o cálculo da área sob a curva (AUC) (Figura 1). Os modelos A, B e C apresentaram resultados superiores nessa análise.



**Figura 1.** Curvas ROC dos modelos A, B, C e D. AUC= 0,5 significa que o modelo não é melhor que seleção aleatória.

Modelos farmacofóricos também podem ser utilizados para guiar o planejamento de derivados mais potentes. A fim de investigar a utilidade dos modelos para essa finalidade, 45 agonistas RA2A, não utilizados na construção dos modelos farmacofóricos, foram sobrepostos nos modelos A, B e C, utilizando parâmetros padrão do programa GALAHAD, e o encaixe mensurado através dos valores de mol-qry. Somente o modelo A apresenta o comportamento esperado para um bom modelo (valores baixos de mol-qry para agonistas fracos e valores elevados para moléculas potentes).

### Conclusões

Etapas consecutivas de validação permitiram identificar um modelo farmacofórico que pode ser utilizado tanto na etapa de triagem virtual, quanto na otimização de moléculas líderes que tem atividade agonista sobre RA2A

### Agradecimentos

FAPESB

<sup>1</sup> Ataga, K. L.; et al. *B. J. Haemat.* **2011**, 153, 104.

<sup>2</sup> Felix, A. A.; Souza, H. M. e Ribeiro, S. B., *ABHH*, **2010**, 3, 208.

<sup>3</sup> Wallace, K. L. e Linden, J., *Blood*, **2010**, 116, 5010.