

Modelagem Comparativa de Receptores de Adenosina e Ancoramento Molecular de Ligantes

Roberta Tesch^{1*} (IC), Carolina M. Avila¹ (PG), Carla M. S. Menezes¹ (PQ), Carlos M. R. Sant'Anna² (PQ), Eliezer J. Barreiro¹ (PQ) *robertatesch@yahoo.com.br

¹ Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio®), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 21941-902, Rio de Janeiro, Brasil., ² Departamento de Química, ICE, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 23851-970, Rio de Janeiro, Brasil.

Palavras Chave: Receptores de Adenosina, Modelagem Comparativa, Ancoramento Molecular.

Introdução

Os receptores de adenosina ou receptores P₁ pertencem à família dos receptores acoplados à proteína G e são subdivididos em A₁, A_{2A}, A_{2B} e A₃, e apresentam diferente distribuição tissular e perfil farmacológico.¹ A ação da adenosina tem sido relacionada em mecanismos patogênicos pro-inflamatórios e imunomodulatórios, e.g., asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD). Até o momento, apenas a estrutura cristalográfica do receptor A_{2A} foi descrita. Informações sobre a estrutura 3D dos demais subtipos de receptores poderão auxiliar no planejamento de ligantes seletivos.

Neste estudo foi empregada a técnica de modelagem comparativa usando o receptor A_{2A} (código 2EML no PDB) como molde para se criar modelos dos demais receptores por meio do servidor para modelagem de proteínas Swiss-Model.² A partir destes modelos, foram estudadas as interações com o antagonista seletivo ZM241385 (co-cristalizado no receptor A_{2A}) e o agonista natural com o método de ancoramento molecular no programa GOLD 4.0.1 (CCDC).

Resultados e Discussão

Os modelos foram analisados através dos gráficos de Ramachandran e somente os resíduos Tyr225 e Arg154 do modelo do receptor A₁ e Thr162 e Glu217 dos modelos A_{2B} e A₃, respectivamente, se encontraram fora das áreas permitidas, porém nenhum foi descrito como parte do sítio ativo. Os resultados do ancoramento molecular da adenosina nos subtipos de biorreceptores se correlacionaram com a afinidade relativa por eles³ (Tabela 1).

Tabela 1. Escores dos melhores complexos com adenosina e afinidade relativa pelos receptores P₁.³

	A ₁	A _{2A}	A _{2B}	A ₃
Afinidade relativa	↑afinidade	↑afinidade	↓afinidade	↓afinidade
Escores dos complexos formados	40,89	43,51	36,72	38,80

O antagonista ZM241385 apresentou interações semelhantes às observadas na estrutura cristalográfica do receptor A_{2A} nos modelos A₁ e A_{2B} e interações com os resíduos Cys166, Ser73 e Val72 no modelo A₃ (Fig. 1), que não são descritos na literatura como parte do sítio ativo do receptor.

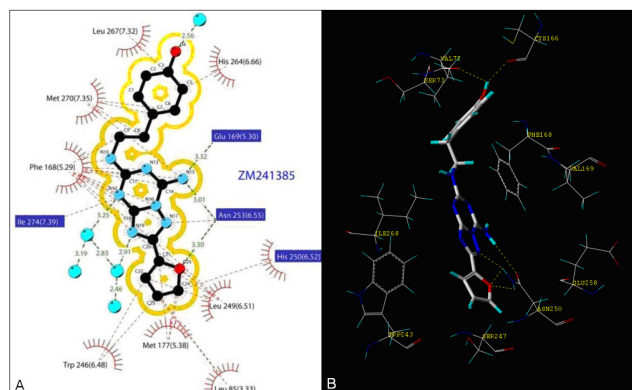


Figura 1. A) Estrutura de ZM241385 e interações no sítio ativo do receptor A_{2A}. B) Interações de ZM241385 no modelo do receptor A₃.

Conclusões

Foram obtidos modelos de boa definição pelo emprego da técnica de modelagem comparativa para os biorreceptores A₁, A_{2B} e A₃, tendo como molde a estrutura cristalográfica do receptor A_{2A}. O método de ancoramento molecular representou de maneira adequada as interações do antagonista seletivo para o subtipo A_{2A} ZM241385. Diferenças nas interações observadas do antagonista nos receptores explicam a seletividade no nível molecular e confirmam a importância dos modelos para o planejamento de novos ligantes seletivos de receptores P₁.

Agradecimentos

FAPERJ, INCT-INOVAR, CNPq, CAPES.

¹ Ralevic, V.; Burnstock, G. *Pharmacol. Rev.* **1998**, 50, 413-492.

² Arnold, K.; Bordoli, L.; Kopp, J.; Schwede, T. *Bioinformatics* **2006**, 22, 195-201.

³ Müller, C. E.; Stein, B. *Curr. Pharm. Design* **1996**, 2, 501-530.