

Ensaio Virtual em Paralelo para a Identificação de Novos Agentes Anti-Enxaqueca: Modelagem *In Silico* dos Receptores Serotoninérgicos 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} e 5-HT_{1F}

Tiago L. Moda (PG),^{*1,2} Xiang S. Wang (PQ),¹ Adriano D. Andricopulo (PQ),²

Tudor I. Oprea (PQ),³ Alexander Tropsha (PQ)¹ *(tiagomoda@ursa.ifsc.usp.br)

¹University of North Carolina at Chapel Hill, Molecular Modeling Laboratory, Division of Medicinal Chemistry and Natural Products and Carolina Exploratory Center for Cheminformatics Research, School of Pharmacy, Chapel Hill, North Carolina, 27599, USA. ²Universidade de São Paulo, Laboratório de Química Medicinal e Computacional, Instituto de Física de São Carlos, São Carlos, São Paulo, 13560, Brasil. ³University of New Mexico, Departments of Biochemistry and Molecular Biology and Cell Biology and Physiology, School of Medicine, Albuquerque, New Mexico, USA.

Palavras Chave: Enxaqueca, Ensaio Virtual, Modelagem Molecular, Receptores GPCR, QSAR.

Introdução

A enxaqueca é uma doença neurológica caracterizada por fortes dores de cabeça comumente associadas a uma variedade de outros sintomas, por exemplo, náusea, vômito, fotofobia e fonofobia.¹ A única classe de medicamentos para o tratamento da enxaqueca é conhecida como triptanos, os quais são baseados na subestrutura da serotonina. Entretanto, medicamentos de escolha como sumatriptano e naratriptano não são eficazes em todos os pacientes. Descobertas recentes indicam que compostos que interagem simultaneamente com o triplo de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, e 5-HT_{1F}, podem ser agentes terapêuticos eficientes e seguros no tratamento de crises de enxaqueca.¹ No presente trabalho, três bases de dados foram organizadas no total de 532 compostos com conhecida afinidade para os receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B}/1D/1F. Modelos preditivos das relações quantitativas entre a estrutura e atividade (QSAR) foram desenvolvidos, baseados no conjunto de dados coletado, usando as técnicas de modelagem molecular *k*-Nearest Neighbor (*k*NN) e Support Vector Machine (SVM).

Resultados e Discussão

Três conjuntos de dados com moléculas estruturalmente diversas foram coletados nas bases de dados PDSP Ki (do inglês, NIMH *Psychoactive Drug Screening Program*), StARlite e Wombat. Descritores moleculares foram calculados no programa Dragon e a modelagem molecular desenvolvida empregando-se as técnicas *k*NN e SVM.² Foram obtidos e validados múltiplos modelos de QSAR preditivos para os três subtipos de receptores 5-HT_{1B}/1D/1F. A Tabela 1 apresenta os resultados da validação externa para os 6 tipos de modelos desenvolvidos. Todos os modelos apresentam alto poder preditivo, com classificações corretas (CCR) maior que 0.85 para ambos os conjuntos treinamento e teste. Os modelos validados foram usados para avaliar as bibliotecas virtuais de compostos Prestwick Drug Library e Maybridge através do ensaio virtual em paralelo

(Figura 1) para identificar múltiplos ligantes comuns aos três receptores 5-HT.

Tabela 1. Resultados da validação externa para os modelos KNN e SVM.

Método	5-HT	Nº de Modelos	Se. ^a	Sp. ^b	CCR
kNN	1B	2578	87	83	0.85
	1D	9496	94	80	0.87
	1F	3707	94	75	0.85
SVM	1B	107	89	76	0.83
	1D	86	93	81	0.87
	1F	52	95	83	0.89

*^aSensitividade, ^bEspecificidade.

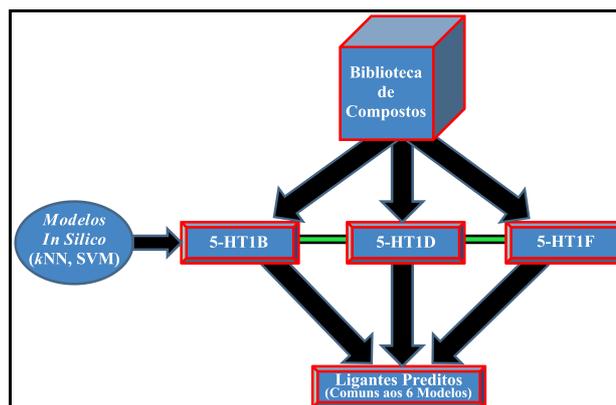


Figura 1. Diagrama do ensaio virtual em paralelo.

Conclusão

Modelos QSAR robustos e preditivos foram obtidos para os receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B}/1D/1F com o emprego dos métodos *k*NN e SVM. Os ligantes preditos em comum para os 6 tipos de modelos no ensaio virtual em paralelo apresentam maior possibilidade de serem comprovados como novos agentes terapêuticos anti-enxaqueca. A validação experimental dos ligantes está sendo realizada pelo PDSP no campus da UNC-CH.

Agradecimentos

FAPESP, CAPES e US NIH (GM066940 e GM066940-06S1) (AT). A J. Overington por prover StARlite.

¹Goabsby, P. J.; Classey, J. D. *Neuroscience* **2003**, *122*, 491.

²Tang, H.; Wang, X. S.; Hung, X. P.; Roth, B. L.; Butler, K. V.; Kozikowski, A. P.; Jung, M.; Tropsha, A. *J. Chem. Inf. Model.* **2009**, *49*, 461.