

Análise das Funções do Programa de Ancoramento Molecular GOLD para os Receptores de Adenosina A₁, A_{2A}, A_{2B} e A₃

Roberta Tesch^{1*} (PG), Carlos M. R. Sant'Anna² (PQ), Carlos A. M. Fraga¹ (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, Ancoramento Molecular, GOLD

Introdução

Os receptores de adenosina são do tipo metabotrópicos e dividem-se em quatro subtipos: A₁, A_{2A}, A_{2B} e A₃ com perfil farmacológico e distribuição tissular diferentes, sendo relacionados a diversas desordens pulmonares, cardíacas, renais, inflamatórias e doenças degenerativas como a Doença de Parkinson e a Doença de Alzheimer¹.

Há somente um fármaco aprovado, para diagnóstico por imagem de perfusão do miocárdio, i.e. o agonista seletivo de receptores A_{2A}, regadenoson². Até o momento, apenas a estrutura cristalográfica do receptor A_{2A} foi descrita. Dentro deste contexto a criação e validação de modelos dos outros subtipos se tornam importantes ferramentas para a procura de novos padrões moleculares através da técnica de ancoramento molecular. O objetivo deste estudo foi avaliar as funções *ChemPLP*, *ChemScore*, *GoldScore* e *ASP* disponíveis no programa de docking GOLD 5.1 (CCDC) quanto a sua capacidade em prever os modos de interação do complexo ligante/proteína dos cristais dos receptores de adenosina disponíveis no *Protein Data Bank* (PDB) (todos do subtipo A_{2A}) e de ranquear os ligantes de maior afinidade descritos na literatura para cada subtipo destes receptores.

Resultados e Discussão

As funções *ASP* e *GoldScore* conseguiram reproduzir os modos de interação observados nos cristais de receptores A_{2A} em 71% (**Figura 1 e 2**).

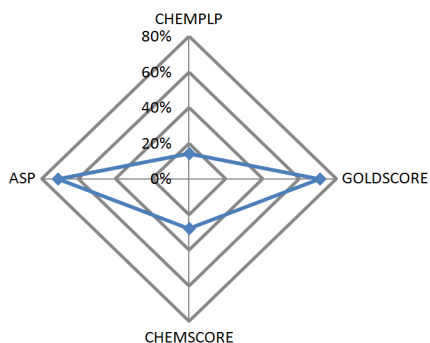


Figura 1. Porcentagem de predição de modo de interação dos complexos ligantes/cristais (PDB 2YDO, 2YDV, 3EML, 3QAK, 3REY, 3PWH, 3RFM)

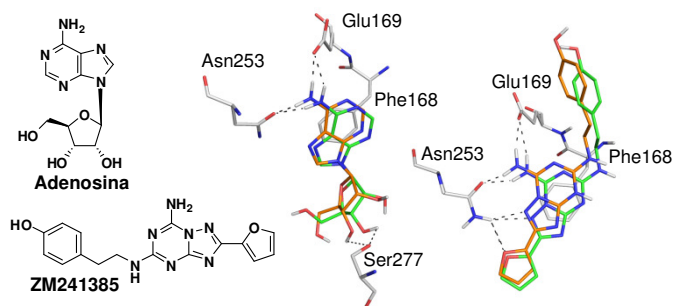


Figura 2. Sobreposição dos ligantes dos receptores A_{2A} co-cristalizados, adenosina e ZM241385 (verde) com os mesmos redocados (coral) (PDB 2YDO e 3EML respectivamente)

Para cada subtipo de receptor foi realizado o ancoramento molecular de um grupo de ligantes de alta ($K_i < 10\text{nM}$) e baixa afinidade ($K_i > 5\mu\text{M}$). A porcentagem de ligantes de alta afinidade em 50% da base de ligantes é descrita como o fator de enriquecimento (FE) (**Tabela 1**).

Tabela 1. Fatores de enriquecimento das funções para cada subtipo

Funções/ Subtipos	A ₁ (modelo)	A _{2A} (PDB2YDO)	A _{2B} (modelo)	A ₃ (modelo)
<i>ChemPLP</i>	0,8	0,8	1,2	1,4
<i>ChemScore</i>	0,8	0,8	1,8	1,0
<i>GoldScore</i>	0,6	1,2	1,0	0,8
<i>ASP</i>	1,0	0,8	1,4	1,2

Conclusões

As funções *ASP* e *GoldScore* são mais aptas a serem utilizadas para a observação dos modos de interação de novos ligantes planejados para os receptores de adenosina A_{2A}. Somente para o modelo A₁ não foram observadas funções capazes de identificar ligantes de alta afinidade acima da média. Pode-se observar a importância da escolha da função do programa antes de se iniciar um estudo de ancoramento molecular para a detecção de novos padrões moleculares de ligantes de receptores de adenosina.

Agradecimentos

FAPERJ, INCT-INOVAR, CNPq, CAPES

1. Jacobson KA, Gao Z-G. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(3):247-264.
2. Müller CE, Jacobson KA. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011;1808(5):1290-1308.