

## CARACTERIZAÇÃO *in silico* DE COMPOSTOS COM ATIVIDADE ANTAGONISTA EM RA2B E AGONISTA EM RA2A ENVOLVIDOS NA ANEMIA FALCIFORME

Jade Grasiela dos Santos Ribeiro<sup>1</sup>, Odailson Paz<sup>2</sup>

1. Faculdade Maria Milza - FAMAM \*[jadegug@hotmail.com](mailto:jadegug@hotmail.com)

2. Faculdade Maria Milza - FAMAM; Laboratório de bioinformática e Modelagem Molecular – LABIMM; PPGBIOTEC - UEFS

Palavras Chave: Anemia Falciforme, RA2B, RA2A

### Introdução

Devido ao seu papel fisiológico, os receptores de adenosina são considerados como alvos potenciais para o desenvolvimento de fármaco contra várias doenças. Entre estas está a utilização de antagonistas do receptor de adenosina 2B (RA2B) como moléculas promissoras para o tratamento da anemia falciforme, hemoglobinopatia que ocorre devido a uma mutação na cadeia beta da hemoglobina e afeta principalmente os negros. Além disso, os agonistas de receptor de adenosina 2A (RA2A) reduzir os sintomas resultantes de hipóxia/reperfusão causada pela falcização de hemácias. Para elucidar os requisitos farmacofóricos que explicam a relação entre estrutura química e atividade biológica (REA), de agonistas RA2A e antagonista RA2B, e diferenciar verdadeiros ligantes de falsos positivos, diferentes critérios foram utilizados para investigar modelos farmacofóricos construídos com a ajuda do programa GALAHAD. Após a aplicação destes critérios, dois modelos farmacofóricos (antagonista RA2B AUC = 0,94 e RA2A agonista AUC = 1,0), que sinergicamente destacam as características químicas comuns que são cruciais para interação do ligante com seu alvo biológico, foram identificados.

### Resultados e Discussão

O software GALAHAD foi utilizado para construir modelos farmacofóricos baseados no ligante, através do alinhamento mútuo de cinco antagonistas RA2B altamente ativos e quatro agonistas RA2A. Todos os modelos foram classificados de acordo com uma função multi-objeto que representa tensão energética, sobreposição estérica e similaridade farmacofórica, independentemente. A combinação destes resultados é resumida em um *ranking* de Pareto de cada modelo. Aqueles com classificação Pareto maior que zero, alto valor energético, baixo para sobreposição estérica e baixa similaridade farmacofóra representam modelos com baixa capacidade de identificar compostos ativos e, portanto, foram descartados. Os modelos restantes foram avaliados quanto à sua capacidade de recuperar moléculas ativas entre os decoys (moléculas inativas). O desempenho de cada modelo é representado pela curva ROC (*Receiver Operation characteristic*), em que uma área sob a curva (AUC) = 0,5 significa que o modelo não é melhor que seleção aleatória. Por outro lado, os modelos com AUC = 1,0 classificaria todas as moléculas ativas melhor do que inativas.

Na análise de ROC, a capacidade de um determinado modelo farmacofórico para classificar corretamente uma lista de compostos como agentes ativos ou inativos está indicado pela área sob a curva da análise ROC correspondente. Para isto, foi utilizado um banco de dados com mais de 1000 compostos inativos e 20 antagonistas do RA2B conhecidos. Em termos gerais, o padrão de curvas ROC indica que a pesquisa 3D baseado em farmacoforo contribui para excelentes resultados se uma parte reduzida (1-2%) do conjunto é amostrado. Se a busca farmacofóra é expandida ao nível de 5% ou mais de toda a base de dados, o desempenho da classificação é

prejudicado. Um modelo de antagonista RA2B tem AUC= 0,94 (Figura 1 esquerda), o que significa que o modelo apresenta alta sensibilidade (capacidade de selecionar verdadeiros positivos), bem como especificidade (capacidade para evitar falsos positivos). O modelo de agonista de RA2A, com alto desempenho, também foi identificado (Figura 1 direita) utilizando um banco de dados de 1350 compostos decoys e 25 agonistas de RA2A. Para esse modelo o valor de AUC foi igual a 1. Isso significa que o modelo é robusto e possui alta capacidade de identificar moléculas ativas.

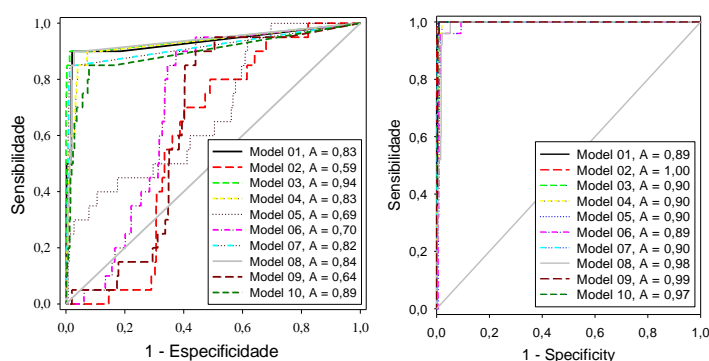


Figura 1. A validação dos modelos farmacofóricos. "A" representa a área sob a curva (AUC). Esquerda = validação modelo farmacofórico antagonista RA2B; Direita = modelo de agonista RA2A.

A estratégia baseada no ligante nos permitiu identificar características essenciais, no plano cartesiano, tais como grupos aceptores de ligação de hidrogênio, grupos doadores de ligação de hidrogênio, centros hidrofóbicos, para a atividade de compostos antagonista de RA2B (Figura 2 - esquerda) e agonista de RA2A (Figura 3 - direita).

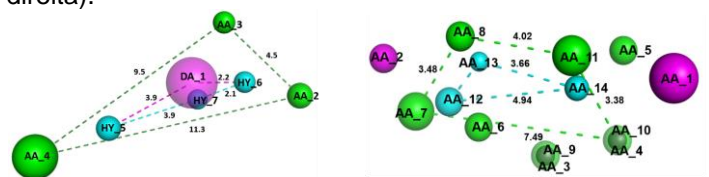


Figura 2. Características farmacofóricas do modelo de Antagonista AR2B (direita); e características farmacofóricas modelo agonista RA2A (esquerda)

(AA = receptor átomo de hidrogênio; HY = center hidrofóbico; DA = átomo doador de hidrogênio)

### Conclusões

Os resultados apresentam características que podem ser essenciais na interação ligante-macromolécula. Sendo assim, esses dados podem contribuir para identificação de moléculas com ação dual, em RA2B e RA2A, capazes de prevenir a falcização de hemácias, enquanto inibe a inflamação.

### Agradecimentos

- FAPESB  
- Laboratório de Bioinformática e Modelagem Molecular (LABIMM) Coordenador: Marcelo Santos Castilho.