



ASPECTOS MOLECULARES DE DOCKING DE INIBIDORES DE INTEGRINAS

Heitor M. Fraga, Jorge H. Fernandez

Background: As integrinas possuem funções fundamentais na adesão e migração celulares, e a obtenção de informações de suas preferências de ligação com inibidores são importantes para desenvolvimento de potenciais agentes terapêuticos. As integrinas estudadas apresentam cátions metálicos bivalentes (Mg^{2+}) onde sempre ocorrem as ligações, conhecidos eles como MIDAS (*Metal Ion-Dependent Adhesion Site*) o ADMIDAS (*Adjacent MIDAS*) e LIMBS (*Ligand-Induced Metal Binding Site*). Neste estudo foram realizados dockings com a finalidade de prever a disposição de inibidores peptídicos às integrinas e obter dados da preferência de ligação das integrinas com os inibidores testados. Foram utilizados três inibidores proteicos obtidos através do loop tipo desintegrina de SVMP's (*Snake Venom Metalloproteinase*) os quais foram testados em duas integrinas, a $\alpha\beta 1$ e a $\alpha\beta 3$, utilizando a interface gráfica do programa AutoDock 4.2, o ADT 1.5.6. Com os procedimentos foi possível eleição da melhor conformação obtidas dos inibidores analisando seus valores de ΔG e de constante de inibição (K_i).

Resultados: Os resultados obtidos mostraram uma melhor interação dos inibidores peptídicos com a integrina $\alpha\beta 1$ com valores de K_i variando em nível nM e mostrando valores em μM quando interagidos com a integrina $\alpha\beta 3$. O inibidor A9a mostrou melhor padrão de interação, interagindo com as cadeias $\alpha 6$ e $\beta 1$ da integrina. Foram observadas ligações de hidrogênio e interações eletrostáticas, principalmente com os sítios MIDAS e ADMIDAS na interação A9a- $\alpha\beta 1$, fazendo deste inibidor a melhor estrutura para futuros desenvolvimentos de antagonistas da integrina $\alpha\beta 1$, visando especificidade e seletividade. **Conclusão:** Nossos experimentos mostraram que o docking de pequenos peptídeos baseados na estrutura dos *loops* de interação tipo-desintegrina são ótimos padrões estruturais para ligantes seletivos e específicos de Integrinas. O desenvolvimento desses estudos estruturais pode resultar em novas drogas que agem em patologias autoimunes e metástase tumoral.

Apoio: CNPq, FAPERJ.