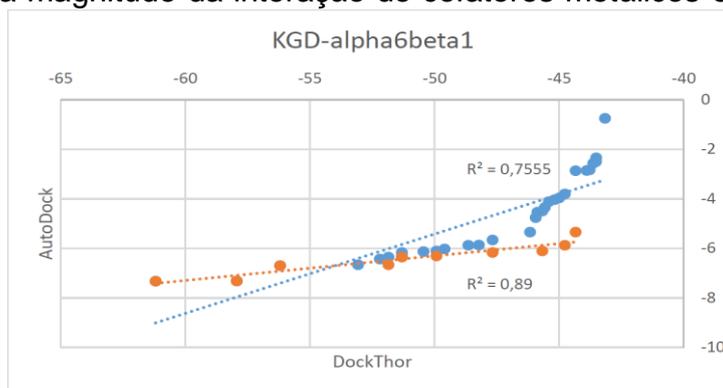


Fator eletrostático em experimentos de Docking: Análise comparativa de programas de uso livre.

Heitor M. Fraga e Jorge H. Fernandez

O *Docking* Molecular participa do desenvolvimento de áreas como Biologia Computacional, Farmacologia e Biologia Estrutural. Principalmente quando compete ao desenho racional de fármacos, experimentos de *docking* tem função central na escolha de moléculas líderes. Entretanto, diversos programas surgiram nos últimos anos, capazes de prever com certa precisão matemática a disposição de ligantes no sítio de ligação. Precisão matemática não garante resultados “correspondentes-ao-experimental”, quando a interação envolve estruturas proteicas complexas, mobilidade ou cofatores. Até mesmo programas renomados e profissionais como Glide, Gold, SwissDock e AutoDock falham em caracterizar complexas, contudo, importantes interações biológicas. Neste trabalho nós realizamos experimentos de *docking* com quatro programas de uso livre, observando similaridades e diferenças em seus padrões de resultados, comparando os resultados de energia livre de ligação (ΔG), mas principalmente, observando como a contribuição eletrostática de metais é calculada em cada caso. Os *dockings* foram feitos utilizando os programas AutoDock, Vina, DockThor e SwissDock. Como receptores foi utilizado uma estrutura cristalográfica da integrina *alphaVbeta3* e um modelo molecular da integrina *alpha6beta1*. Como ligantes foram empregados os tripeptídeos teóricos RGD, KGD, KTS, MLD, VGD e WGD e os inibidores de integrinas A9a, A9e e A9s. Analisando quantitativamente os resultados obtidos (ΔG), os programas AutoDock e SwissDock mostraram bons padrões de resultados. Após a aplicação de critérios biológicos e uma análise especialista qualitativa, o DockThor e o AutoDock apresentaram as melhores predições, o SwissDock apresentou desempenho regular e o Vina falhou em calcular corretamente a interação no sistema proposto, mostrando baixos índices de sucesso. Os resultados analisados demonstram a importância da correta interpretação das interações eletrostáticas na formação dos complexos Integrina-ligante, e uma ótima correlação entre os resultados obtidos nos programas AutoDock e DockThor, significando empiricamente, alto grau de predição de seus campos de força ao considerar a magnitude da interação de cofatores metálicos em complexos proteína-ligante.

Fomento: CNPq, FAPERJ.



Palavras-chave: Integrinas, Interações Eletrostáticas, *Docking* Molecular