

Dinâmica Molecular do Fármaco Antitumoral Ecteinascidina e sua interação com o DNA.

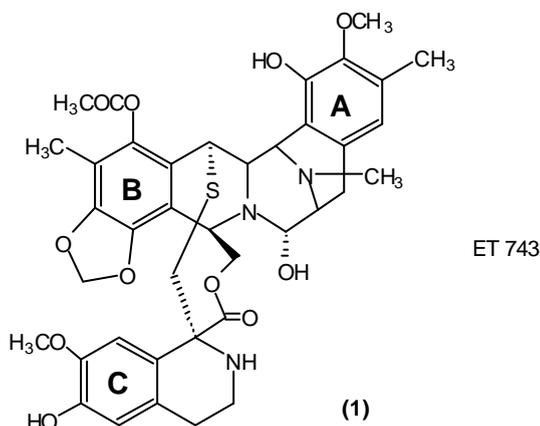
Alex Sandro C. de Andrade (PG,1), Igor R. Rosa (IC,2), Hermes L. N. de Amorim (PQ,2,3), Paulo A. Netz* (PQ,1). netz@iq.ufrgs.br

(1) Instituto de Química, UFRGS; (2) Curso de Química, ULBRA; (3) Centro de Biotecnologia, UFRGS

Palavras Chave: Dinâmica Molecular, Fármacos Anticancerígenos, Ecteinascidina.

Introdução

As ecteinascidinas (ETs)¹ são produtos naturais derivados da espécie marinha *Ecteinascidia turbinata*, que possuem ação como inibidores da proliferação celular. Destes, o Et 743 (1) mostrou-se o mais promissor, principalmente devido a sua citotoxicidade e abundância.



O ET 743 tem estrutura química relacionada à família de antibióticos saframincinas. Estudos por RMN mostraram que, enquanto que as subunidades A e B do ET 743 são responsáveis pelo reconhecimento e ligação à molécula de DNA, a subunidade C fica projetada para fora da volta menor, mantendo contato limitado com o DNA. Sabe-se também que modificações na subunidade C afetam a potência, podendo causar redução na citotoxicidade deste composto.

Para se desenvolver fármacos antitumorais derivados de ET 743 se necessita informações estruturais, em resolução atômica, sobre os seus complexos com o DNA e proteínas reparadoras específicas. Neste trabalho, aplicamos técnicas de simulação computacional para a obtenção de modelos tridimensionais destes complexos que, após validados, serão empregados como ponto de partida para o desenho racional de protótipos de fármacos antitumorais.

Resultados e Discussão

A estrutura da ET 743 foi submetida ao programa PRODRG² para a determinação das topologias iniciais. Foram geradas cargas atômicas por cálculos *ab-initio* 6-31G*. A estrutura obtida foi solvatada com água SPC e simulada usando o campo de força GROMOS e o pacote GROMACS. As cargas parciais serão reajustadas iterativamente usando um cálculo ONIOM³ (single point 6-31 G** para a ET 743, AM1 para as moléculas de água). tomando configurações das simulações. Para modelar a interação do ET 743 com o DNA, foram comparadas diversos campos de força para o oligonucleotídeo d(CGCAAATTTGCG)₂ solvatado e com adição de íons sódio, também usando o pacote GROMACS. As simulações usando o campo de força OPLS mostram maior estabilidade, mediante análise do RMSD e da manutenção das pontes de hidrogênio, ao passo que o campo de força 43A2 (GROMOS), mostra uma excessiva mobilidade das extremidades do oligonucleotídeo.

Conclusões

A metodologia de modelagem usando a combinação de cálculos quânticos e simulação dinâmica molecular se mostra um instrumento eficaz para o melhor conhecimento da natureza da interação entre ET 743 e o DNA, e se constitui numa ferramenta necessária para o desenho racional de fármacos anticancerígenos baseados nesta molécula.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq pela concessão de auxílio via Edital Universal 2004 (processo 477158/2004-8) e à FAPERGS pela concessão de quota de bolsa (processo 05508848).

¹ Zewail-Foote, M.; Li, V.S.; Kohn, H.; Bearss, D.; Guzman, M.; Hurley, L. H. *Chemistry and Biology* **8**,1033-1049, (2001).

² van Aalten, D.M.F.; Bywater, R.; Findlay, J.B.C.; Hendlich, H.; Hoof, R.W.W.; Vriend, G. *Journal of Computer Aided Molecular Design* **10**, 255-262 (1996)

³ M. Svensson, S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber, K. Morokuma. *J. Phys. Chem.* **100**, 19357 (1996)