

Simulação da interação de oligonucleotídeos com o fármaco antitumoral ecteinascidina: caracterização estrutural e termodinâmica.

Alex Sandro C. de Andrade¹ (PG), Melina Mottin¹ (IC), Hermes L. N. de Amorim^{2,3} (PQ), Paulo A. Netz^{1*} (PQ). netz@iq.ufrgs.br

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

Palavras Chave: Dinâmica Molecular, DNA, Fármaco Antitumoral, Ecteinascidina, Campo de Força.

Introdução

Neste trabalho a simulação dinâmica molecular é utilizada para analisar a interação de um fármaco antitumoral (a ecteinascidina - ET743) com o DNA, modelado mediante pequenos fragmentos (oligonucleotídeos). Sabe-se que a interação da ET743 com o DNA leva a alterações na estrutura do último e, portanto, é necessária a caracterização dos parâmetros estruturais e suas flutuações nos complexos ET743-oligonucleotídeo. Os principais parâmetros estruturais se referem aos ângulos (*roll*), deslizamento (*slide*), altura (*rise*), torção (*twist*), inclinação (*inclination*) entre os pares de bases. Além da estrutura, também os aspectos termodinâmicos determinam uma maior ou menor interação do fármaco com uma dada sequência.

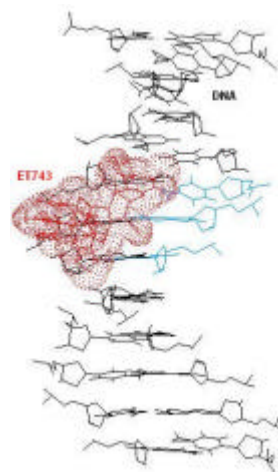


Figura 1. Complexo ET743-DNA

Resultados e Discussão

Os oligonucleotídeos: d(CGATAGTATCCG), d(CGATAGGATCCG), d(CGATAGCATCCG), com suas respectivas fitas complementares, foram escolhidos por mostrarem, respectivamente, baixa, moderada e alta interação com o fármaco antitumoral Ecteinascidina (ET743)¹. As simulações dos oligonucleotídeos sem ET743 foram realizadas no pacote GROMACS utilizando-se o campo de força 53A6². Este campo de força se mostra muito mais adequado para simular DNA do que os campos de força usuais (43A2, OPLS). As simulações na escala de 1ns mostraram estabilidade na estrutura, porém uma grande mobilidade dos pares das extremidades. Também utilizando o campo de força 53A6² do pacote GROMACS, simulações do fármaco antitumoral ET743 mostram estabilidade na estrutura. A implementação da estrutura do complexo ET743-DNA (Figura 1) já está em andamento, bem como as simulações no campo de força 53A6² as quais permitem comparações das deformações estruturais do complexo e do DNA em separado, além de possibilitar a análise dos aspectos termodinâmicos como a energia livre de solvatação³ da ET743, oligonucleotídeos e complexos.

Conclusões

Usando simulação dinâmica molecular com o pacote GROMOS e o campo de força 53A6², diversos oligonucleotídeos foram simulados e, apesar de apresentarem grande mobilidade e alteração estrutural global, a região central (onde ocorre a ligação com o fármaco) se conserva. A simulação dos complexos destes oligonucleotídeos com o ligante permite quantificar a alteração por este induzida, separando-a da flutuação natural da estrutura do oligonucleotídeo. A análise termodinâmica complementa a análise estrutural, permitindo a compreensão dos aspectos ligados à seletividade do fármaco em relação a dadas sequências de pares de bases.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao CNPq pela concessão de auxílio via Edital Universal 2004 (processo 477158/2004-8) e bolsa PIBIC/UFRGS.

¹ Nieto, R. G. ; Manzanares, I. ; Cuevas, C. ; Gago, F. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7172.

² Oostenbrink, C.; Soares, T. A.; Van der Vegt, N. F. A.; Gunsteren, W. F. V. *Eur Biophys J.* **2005** 34, 273.

³ Spackova, N. ; Cheatham, E. T.; Ryjacek, F.; Lankas, F.; Meervelt, L. V.; Hobza, P.; Sponer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1759.