

Simulação dinâmica molecular de complexos Ecteinascidina-DNA: energias de interação e formação de complexo covalente.

Alex Sandro C. de Andrade¹ (PG), Melina Mottin¹ (IC), Hermes L. N. de Amorim² (PQ), Paulo A. Netz^{1*} (PQ). netz@iq.ufrgs.br

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

Palavras Chave: Dinâmica Molecular, DNA, Fármaco Antitumoral, Ecteinascidina, alquilação de DNA

Introdução

Neste trabalho usamos simulações do tipo Dinâmica Molecular para analisar interações e alterações estruturais em complexos não covalentes e covalentes entre DNA (modelados como dodecâmeros) e o fármaco Ecteinascidina (ET743). De acordo com a literatura¹, a Ecteinascidina forma primeiro um complexo não-covalente, determinado por ligações de hidrogênio, com um segmento do DNA, sendo que ocorre uma posterior alquilação de uma guanina, levando a um complexo covalente ET743-DNA. Dependendo da seqüência de DNA, constata-se a existência de diferentes reatividades frente à ET743. Esta induz uma torção estrutural do DNA em direção ao sulco maior, impedido a ação do sistema de reparo celular, levando a morte da célula.

Resultados e Discussão

As simulações dos oligonucleotídeos, da ET743 e dos complexos não-covalentes DNA-ET743, foram realizadas no pacote GROMACS² utilizando-se o campo de força 53A6³, em condições fisiológicas. Foram analisadas seqüências de alta, baixa e média reatividades. A análise das energias de interação foi realizada simulando os complexos não-covalentes e, após, afastando gradualmente o mesmo em relação ao DNA e monitorando os diversos termos energéticos até a convergência.

Constatamos que o valor entálpico foi positivo para a formação dos complexos não covalentes, caracterizando um processo endotérmico, por exemplo, a seqüência **CGG** de alta interação ($\Delta H = 81,06 \text{ kJmol}^{-1}$) e a seqüência **CGA** de baixa interação ($\Delta H = 91,41 \text{ kJmol}^{-1}$).

Desenvolvemos também uma metodologia para construção dos complexos covalentes ET743-DNA. A formação deste complexo ocorre através da alquilação do N2 da guanina, com a formação de uma ligação C-N e perda da água. Assim, é necessária a exclusão na geometria e na topologia de alguns átomos, bem como uma redefinição de alguns graus de liberdade nos arquivos de topologia, o que foi realizado usando o script *reorder.pl* do programa GROMACS. Observamos que as alterações

estruturais no DNA no complexo covalente (figura 1) foram semelhantes às já observadas no complexo não-covalente, em que é notável uma curvatura do DNA na direção da fenda maior.

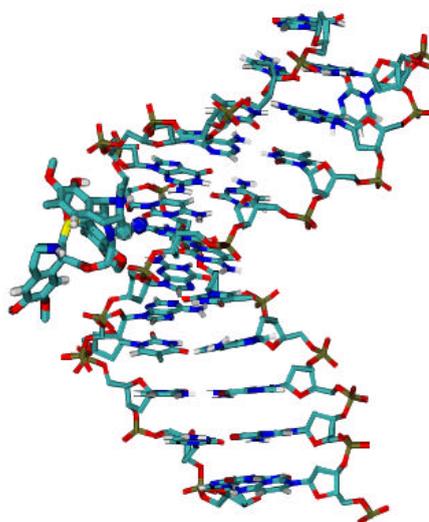


Figura 1. Complexo covalente ET743-DNA

Conclusões

Através da análise do ΔH , constatamos que o processo é endotérmico para a formação do Complexo Não-Covalente. A seqüência CGG de alta reatividade interage de modo energeticamente menos desfavorável. Neste trabalho também desenvolvemos uma metodologia para construção do complexo covalente sendo que a análise estrutural do DNA possibilita quantificar a influência do fármaco na indução da alteração estrutural do DNA.

Agradecimentos

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

¹ Zewail-Foote, M.; Hurley, L.H. *J. Med. Chem.* **1999**,42, 2493.

² <http://www.gromacs.org>

³ Oostenbrink, C.; Soares, T. A.; Van der Vegt, N. F. A.; Gunsteren, W. F. V. *Eur Biophys J.* **2005** 34, 273.