

Estudo teórico da interação entre a Criptolepina e o DNA utilizando métodos ab initio DFT/DCACP e MP2

Tancredo Augusto de Carvalho Fontineles (PG)*, Maurício Domingues Coutinho Neto (PQ)

tancredo.fontineles@ufabc.edu.br

Universidade Federal do ABC – UFABC
Centro de Ciências Naturais e Humanas - CCNH
Rua Santa Adélia, 166, 09210-170, Santo André - SP - Brasil

Palavras Chave: *Criptolepina, DNA, antimalária, DFT, DCACP*

Introdução

O estudo teórico de interações entre drogas intercaladas entre pares de bases do DNA tem crescido muito nos últimos anos. Entender essas interações e o mecanismo de atuação dessas biomoléculas ligadas ao DNA é de fundamental importância no desenvolvimento de novos fármacos para tratamentos quimioterápicos. Uma dessas drogas é a Criptolepina [5-metilquinolo(2', 3', 3, 2)-indol], um agente antimalária que possui uma excelente atividade citotóxica em células melanoma B16, tendo portanto, uma potente atividade in vitro contra o parasita da malária (*Plasmodium falciparum*). Estudos recentes mostram que a Criptolepina interage firmemente com seqüências C-G não alternadas do DNA comportando-se como um típico agente intercalante^[1]. Essas interações, em grande parte, se devem a forças de dispersão que contribuem para a estabilidade do complexo intercalador-DNA.

Neste trabalho propomos investigar as interações da Criptolepina intercalada entre pares de bases WC por meio de cálculos computacionais de química quântica utilizando-se métodos MP2^[2] e DFT com funcionais de aproximação BLYP corrigidos pelo método DCACP^[3] para a correta descrição dos efeitos de dispersão, a fim de entender teoricamente a interação entre essa droga e o DNA.

Resultados e Discussão

Foram computadas energias de interação para duas conformações partir de um cristal (PDB: 1K9G). A primeira configuração consiste na interação entre as bases Guanina e Citosina na configuração de Watson e Crick (h-WC) com a criptolepina (complexo GC-Cript) na forma empilhada. A outra configuração (sanduíche), possui dois pares de base interagindo com a droga (figura 1). Resultados preliminares indicam uma forte energia de interação entre a droga e o par de bases de cerca de 21 kcal/mol, computada com o método MP2/6-31G*(0.25d) utilizando correções de counterpoise.



Figura 1. Criptolepina intercalada entre pares de bases CG não alternados (sanduíche) (PDB Cód.: 1K9G).

Tabela I. Energias de interação (ΔE^{fix} e ΔE^{opt} , kcal/mol) e distâncias de equilíbrio (r_{min} , Å) dos pares CG-Cript e do complexo Cript-CG (estrutura sanduíche).

		CG-Cript	CG-Cript-CG
r_{min} (Å)	fix	3,79	6,70
	opt	3,87	6,77
ΔE^{fix} (kcal/mol)	DCACP	-22,55	-34,78
	MP2	-21,20	-39,15
ΔE^{opt} (kcal/mol)	DCACP	-23,65	-36,81
	MP2	-	-

Conclusões

- I. Os valores para a energia calculados com a metodologia DCACP apresentam uma boa concordância com os resultados MP2;
- II. A distância entre a criptolepina e o par de base na configuração WC no cristal é reproduzida pela metodologia DCACP para um sistema modelo;
- III. A metodologia DCACP permite a obtenção de geometrias otimizadas para complexos WC-Cript-WC a um modesto custo computacional.

Agradecimentos

À Capes e a UFABC.

¹ Lisgarten, J. N., Pous J., Coll, M., Wright, C. W., Aymami, J., *Acta Crystallographica D*, **2001** 58.

² Hobza, P., Sponer J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, (39)11802–11808p.

³ I-Chun L., Coutinho-Neto, M. D., Felsenheimer, C., Lilienfeld, O. A., Tavernelli, I., Rothlisberger, U., *Phys. Rev. B*, **2007**, 75, 205131.