

Análise Computacional da Interação entre Novas Bases de Tröger Fluorescentes via ESIPT e o DNA

Tiago E. de Oliveira (PG)^{*1,2}, Rodrigo R. Descalzo (IC)¹, Fábio dos S. Grasel (PG)^{1,2}, Paulo A. Netz (PQ)², Valter Stefani (PQ)¹. *tespinosaoliveira@gmail.com

1. Laboratório de Novos Materiais Orgânicos - IQ/UFRGS. Av. Bento Gonçalves, 9500. Bairro Agronomia. CEP 91501-970, Porto Alegre, RS.

2. Laboratório de Química Teórica e Computacional - IQ/UFRGS. Av. Bento Gonçalves, 9500. Bairro Agronomia. CEP 91501-970, Porto Alegre, RS.

Palavras Chave: Bases de Tröger, DNA, Docagem, Dinâmica Molecular.

Introdução

As bases de Tröger são compostos que apresentam uma estrutura na forma de "V", rígida e quiral devido a presença de dois nitrogênios estereogênicos.

O estudo da utilização das bases de Tröger como ligantes de DNA está estabelecido desde a década de 1980. Posteriormente, Abella *et al* propõem combinar a quiralidade e a geometria dessas bases com compostos benzazólicos, fluorescentes via ESIPT, para obter novos ligantes de DNA¹.

Neste trabalho, descrevemos um estudo teórico do comportamento de duas bases, já sintetizadas, com o DNA.

Resultados e Discussão

As metodologias aplicadas foram: construção dos ligantes LT e PT (Figura 1) (GaussView), otimização geométrica das estruturas (Gaussian), escolha do receptor (Dickerson-Drew com gap)², docagem (AutoDock 4.0)³, 25 ns de dinâmica molecular (campo de força AMBER, programa GROMACS⁴), análise dos dados (módulos do pacote GROMACS e X3DNA e scripts)⁵.

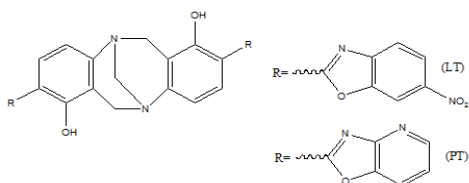


Figura 1: Ligantes LT e PT

Nas docagens, as energias foram significativamente negativas e as interações no sulco maior do DNA para o ligante PT (94%) e no sulco menor para o ligante LT (61%), com energias médias iguais a: -10,53kJ (PT) e -10,74kJ (LT). Após as docagens foram selecionados os clusters de menor energia para as simulações.

Nas dinâmicas moleculares, o sistema PT atinge a estabilidade após os primeiros 10ns de simulação, enquanto o sistema LT só atinge a estabilidade nos últimos 5ns de simulação. Em relação às ligações de hidrogênio, há poucas ligações DNA-ligante em ambos os sistemas, mas o sistema LT distorce e rompe algumas ligações de hidrogênio entre as fitas

do DNA. Em relação à estabilidade dos pares de bases do DNA, também há alterações (embora modestas) no sistema PT.

Analisando-se a estrutura média durante as simulações, constata-se que o parâmetro Twist mostra-se pouco alterado. A análise do parâmetro Rise, vinculado à distância entre os pares de base consecutivos, demonstra que no sistema PT ocorre o fechamento do gap pela queda da distância entre os pares de base AATT (Figura 2).

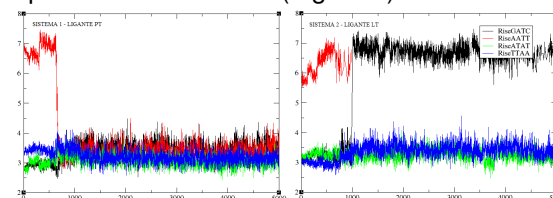


Figura 2: Rise sistemas PT e LT, preto GATC, vermelho AATT, verde ATAT e azul TTA A

O complexo formado pelo ligante LT demonstra um distanciamento entre os pares GATC para acomodação do ligante LT, formando durante a simulação uma interação do tipo intercalação e quase forçando a formação de um novo gap.

Conclusões

As simulações demonstram a capacidade de estabelecer uma forte interação entre as bases de Tröger e o DNA. Uma das estruturas propostas, o ligante LT, é capaz de se comportar como possível intercalador. Os dois compostos podem ser aplicados como possíveis marcadores de DNA e já foram sintetizadas no LNMO – UFRGS para testes biológicos.

Agradecimentos

CNPq, edital universal 2008, 474810/2008-9

¹Abella, C. A. M.; Rodembusch, F. S.; Stefani, V. *Tetrahedron Letters*. **2004**, *45*, 5601.

²Ricci, C. G.; Netz, P. A., *J. Chem. Inf. Mod.* **2009**, *49*, 1925.

³Morris, G. M.; Goodsell, D. S.; Halliday, R. S.; Huey, R.; Hart, W. E.; Belew, R. K.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 1639.

⁴<http://www.gromacs.org>

⁵Ricci, C. G.; Andrade, A. S. C, Mottin, M. e Netz, P. A. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 9882.