

Interações entre Benzotiadiazóis e DNA: docagem e simulação.

Paulo Augusto Netz (PQ) netz@iq.ufrgs.br

Departamento de Físico-Química, Instituto de Química, UFRGS

Palavras Chave: BTD, DNA, docagem, dinâmica molecular.

Introdução

Benzotiadiazóis (BTD's) (Figura 1) podem ser usados como sondas fotoluminescentes capazes de detectar DNA mesmo em baixas concentrações.¹ Evidências experimentais apontam para um modelo no qual estas moléculas interagem com o DNA por intercalação. A investigação computacional detalhada do mecanismo de interação, porém, demanda uma metodologia combinada de docagem e dinâmica molecular. A docagem usando modelos de DNA (oligonucleotídeos) como receptores² apresenta certas particularidades em relação à docagem em enzimas, pois é necessário se considerar um *gap* artificial na estrutura do nucleotídeo.

Resultados e Discussão

As docagens e dinâmicas moleculares foram realizadas com os programas AutoDock 4.0,³ e GROMACS⁴ conforme metodologias descritas anteriormente.^{3,5} Como receptor foi usado dodecâmero d(CGCGAATTCGCG)₂ com um *gap* artificial na posição (... **A A** ...). Como ligantes foram investigados os BTD's derivados da molécula mostrada na figura 1: LIG1 (Ar = 2-Py), LIG2 (Ar = 3-Py) e LIG3 (Ar = Ph) bem como ligantes de estrutura similar, mas sem o grupamento espaçador (-C≡C-), LIG1SEM, LIG2SEM, LIG3SEM. Foram considerados os casos dos ligantes totalmente rígidos e com completa flexibilidade torsional, totalizando 12 sistemas.

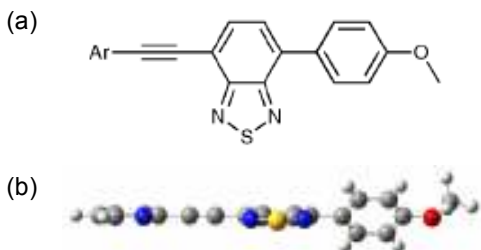


Figura 1. Benzotiadiazóis: Estrutura (a) e Geometria (b).

As docagens forneceram, para cada sistema, 100 estruturas, que foram agrupadas em *clusters* de acordo com a energia livre de interação e RMSD e

classificadas quanto ao modo de interação do ligante com o nucleotídeo: interação de sulco (S) ou intercalação (I).

Tabela 1. Resultados das docagens (F = ligante flexível, R = ligante rígido). Energia média, energia mínima, % intercalação, % sulco.

Sistema	<E> (kcal)	Mínimo (kcal)	% I	% S
Lig1-F	-6,70	I -7,23	37	63
Lig1-R	-6,20	I -6,45	48	52
Lig1sem-F	-6,40	I -6,98	30	70
Lig1sem-R	-6,14	S -6,34	16	84
Lig2-F	-6,58	I -7,01	54	46
Lig2-R	-6,21	I -6,42	43	57
Lig2sem-F	-6,39	I -6,81	36	64
Lig2sem-R	-6,09	S -6,30	22	78
Lig3-F	-6,81	I -7,18	44	56
Lig3-R	-6,46	I -6,69	51	49
Lig3sem-F	-6,52	I -7,11	28	72
Lig3sem-R	-6,28	S -6,55	8	92

A interação mais favorável para os ligantes com o espaçador foi a intercalação, como no experimento. Na ausência de espaçador, a docagem com ligante rígido aponta para interação de sulco, mas com ligante flexível a mais favorável é a intercalação. Para cada ligante a estrutura mais estável serviu como ponto de partida para a dinâmica molecular. Nas simulações, o modo intercalação mostrou elevada distorção do DNA e alto tempo de residência.

Conclusões

Estudos de docagem e dinâmica molecular de alguns benzotiadiazóis interagindo com o DNA corroboram o mecanismo de interação por intercalação, sugerido experimentalmente. A interação mostra-se bastante intensa e estável.

Agradecimentos

CNPq, edital universal 2008, 474810/2008-9

¹ Neto, B. A. D.; Lapis, A. A. M.; Mancilha, F. S.; Batista Jr, E. L.; Netz, P. A.; Rominger, F.; Basso, L. A.; Santos, D. S. e Dupont, J. *Mol. BioSyst.*, **2010**, *6*, 967.

² Ricci, C. G. e Netz, P. A. *J. Chem. Inf. Model.* **2010**, *49*, 1925.

³ Morris, 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>

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