

## Introdução e Objetivos

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo. A projeção para o ano de 2015, segundo a Organização Mundial da Saúde (W.H.O., 2009), é que aproximadamente 9,26 milhões de pessoas morrerão de neoplasias malignas em todo o mundo. Devido a crescente incidência da doença, torna-se cada vez mais importante a pesquisa e o desenvolvimento de fármacos antitumorais, além da investigação de seu modo de ação.

Neste contexto, foi escolhido o protótipo de fármaco saframicina. As saframicinas são uma família de compostos naturais, inicialmente isolados da bactéria *Streptomyces lavendulae*<sup>1</sup>, que apresentam atividade antimicrobiana e antitumoral. Estudos mostraram que há modos distintos de ligação das saframicinas com o DNA<sup>2</sup>:

- Ligação não-covalente reversível;
- Ligação covalente reversível, promovida por ácido;

Em nosso trabalho, utilizamos a docagem molecular como ferramenta para prever as possíveis conformações de interação mais favorável entre a saframicina e fragmentos de DNA, sendo essas previsões posteriormente avaliadas através de simulações do tipo dinâmica molecular.

## Métodos e Resultados

O ligante escolhido foi a saframicina D representada na Figura 1, que apresenta significativa atividade antitumoral. Como receptores foram escolhidos dois oligonucleotídeos: B-DNA canônico d(CGATAGGGGTCG)<sub>2</sub>; B-DNA canônico com *gap* d(CGATGC\_GGC)<sub>2</sub>.

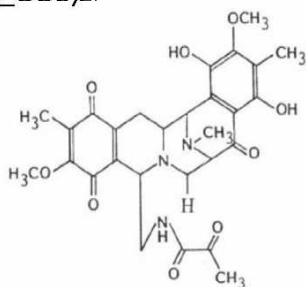
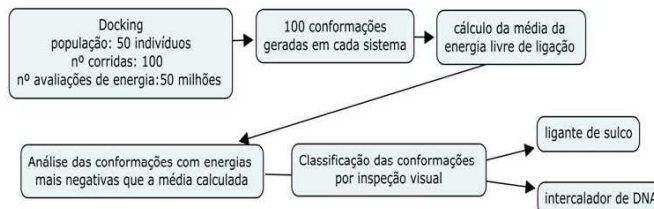


Figura 1: Estrutura da Saframicina D

•As moléculas foram estudadas de acordo com a seguinte metodologia:

- Desenho dos ligantes na forma original e protonada no átomo N12 (Gaussview<sup>3</sup>);
- Otimização da geometria dos ligantes HF/6-31G\* (Gaussian<sup>3</sup>).
- Geração da estrutura dos oligonucleotídeos na forma B canônica com e sem *gap* (fiber e rebuild X3DNA<sup>4</sup>).
- Protonação dos oligonucleotídeos usando GROMACS<sup>5</sup> (campo de força GROMOS 53A6).
- Docagem (AutoDock 4.0 6, algoritmo genético Lamarckiano) Fluxograma 1



Fluxograma 1: etapas para classificação do modo de interação das saframicinas

Os resultados dos *dockings* mostraram que a saframicina D apresenta interação semelhante, levemente mais forte do que a saframicina A, e inferior ao análogo 31. As saframicinas D, protonadas e não-protonadas, obtiveram energias mais negativas quando docadas com oligonucleotídeos com *gap*. Foi realizada a dinâmica molecular dos complexos da saframicina D não-protonada com oligonucleotídeo com *gap* e sem *gap*, sendo que nos dois casos a saframicina se manteve interagindo com o DNA em toda a simulação (20 ns). Observou-se que na simulação com o oligonucleotídeo sem *gap*, a saframicina D induziu a abertura de um *gap*, onde ficou intercalada durante a simulação.

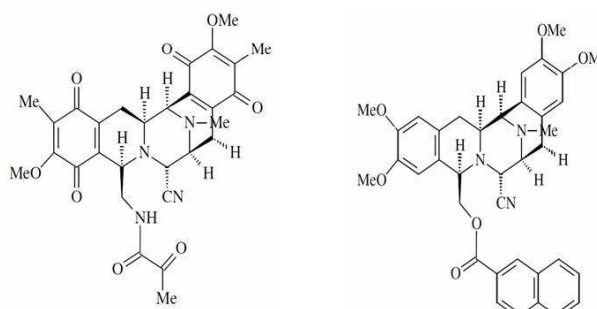


Figura 2: Estruturas da Saframicina A e do análogo 31

## Conclusão

Através da simulação dos complexo pode-se perceber que apesar de esta ser uma abordagem artificial, a presença da saframicina D promoveu alterações na estrutura global do DNA. Em relação ao complexo ligante-oligonucleotídeo com *gap*, pode-se observar que a saframicina se mantém interagindo no *gap* durante a simulação. Porém, para considerá-la um intercalador de DNA é necessária uma investigação mais aprofundada desse aspecto.

## Bibliografia

1. ARAI, T.; TAKAHASHI, K.; KUBO, A. *J. Antibiot.*, v. 30, n. 11, p. 1015, 1977.
2. LOWN, J. W.; JOSHUA, A. V.; LEE, J. S. *Biochem.*, v.21, n. 3, p. 419, 1982.
3. <http://www.gaussian.com>
4. LU, X. J.; OLSON, W. K. *Nucleic Acids Res.*, 17, 5108, 2003.
5. <http://www.gromacs.org>
6. MORRIS, G. M.; GOODSSELL, D. S.; HALLIDAY, R. S.; HUEY, R.; HART, W. E.; BELEW, R. K.; OLSON, A. J. *J. Comp. Chem.*, 19, 1639, 1998.