

INTRODUÇÃO

O estudo das interações entre fármaco e membrana é de grande importância na elaboração de medicamentos e na explicação do mecanismo de ação destes. A atividade de muitos fármaco resulta do contato com membranas celulares. A Esqualamina, primeiramente isolada do tubarão *Squalus acanthias*, é um aminoesteróide promissor para o desenvolvimento de novos medicamentos [1].

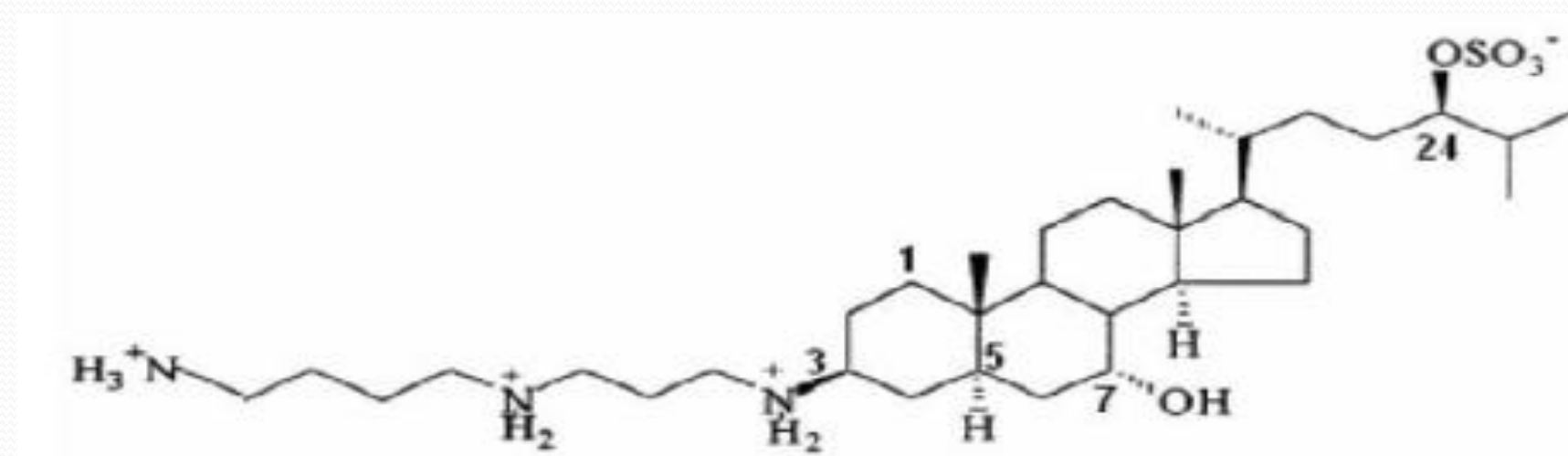


Figura 1: Molécula de Esqualamina

OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo a realização de uma análise detalhada da interação entre moléculas de Esqualamina e uma bicamada lipídica aniônica composta por POPE/POPG através de simulações computacionais.

METODOLOGIA

As simulações por Dinâmica Molecular (DM) e análises foram realizadas com o software GROMACS [2] utilizando o campo de força de Berger et al para fosfolípidios [3] e uma parametrização própria do Gromos53A6 para Esqualamina [1]. O passo de integração utilizado foi de 2fs para DM e as trajetórias foram salvas a cada 5000 passos. A temperatura foi mantida em 310 K, bem como a pressão em 1 bar.

Para compor o sistema para DM, partiu-se de uma membrana hidratada contendo 340 POPE, 115 POPG, 18849 moléculas de água, 162 íons Na⁺ e 55 íons Cl⁻. Foram inseridas 4 moléculas de Esqualamina na fase aquosa e 4 moléculas de Esqualamina na bicamada fosfolipídica POPE/POPG. O sistema foi simulado em um tempo total de 71,5 nanosegundos (ns).

A fim de localizar as moléculas de Esqualamina foram calculados o perfil de densidade (PD) e funções de distribuição radial (RDF).

RESULTADOS

Nas simulações observou-se, que as moléculas de Esqualamina que foram inseridas na fase aquosa apresentaram tendência em situarem-se na superfície (região polar) da membrana. As moléculas que foram inseridas na bicamada fosfolipídica migraram para a superfície da membrana. A figura 2 mostra a localização das Esqualaminas na membrana POPE/POPG.

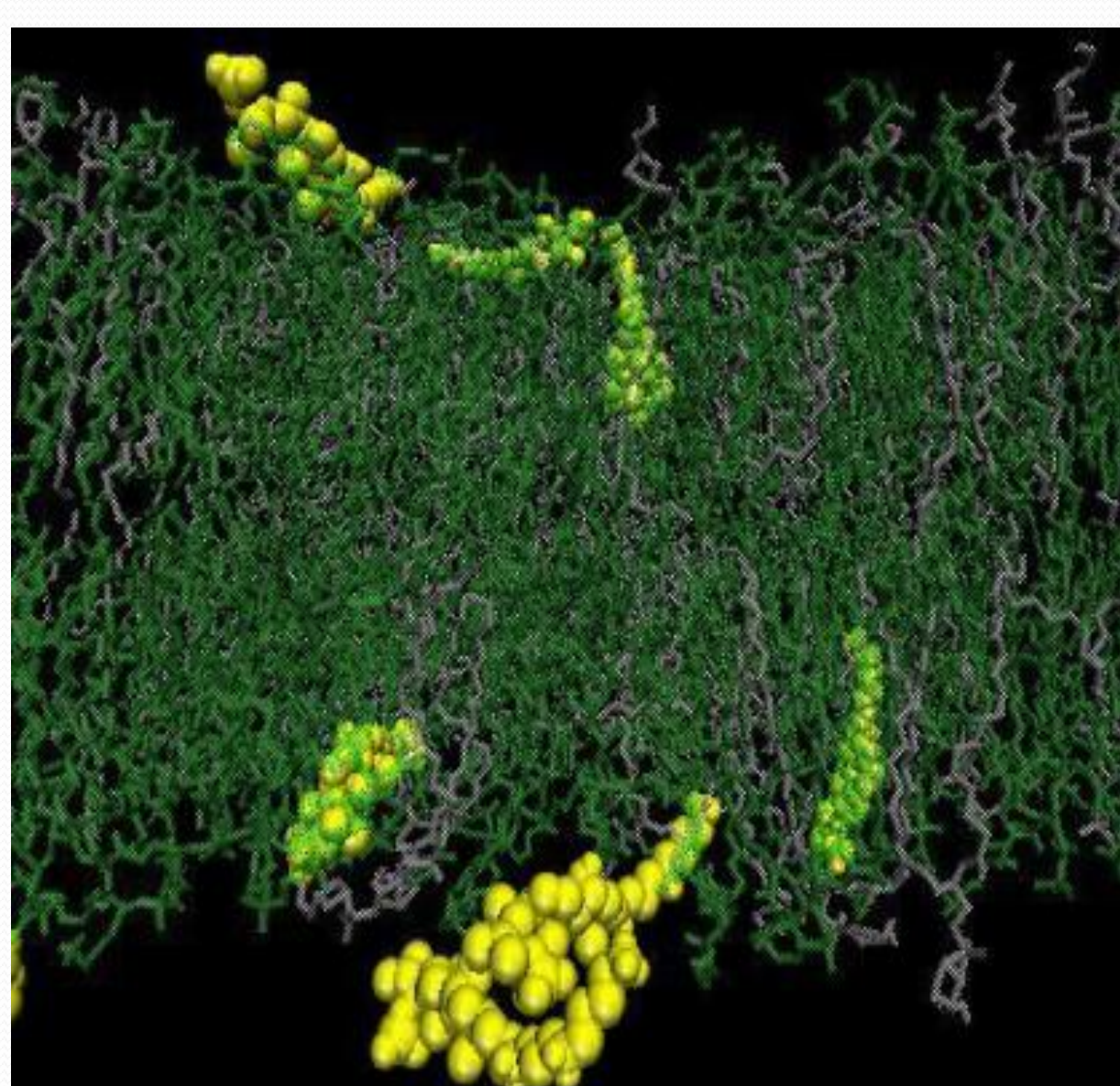


Figura 2: Na figura acima: Esqualaminas (amarelo), POPE (verde) e POPG (cinza). As moléculas de água foram ocultadas para facilitar a visualização das Esqualaminas.

A localização das Esqualaminas também pode ser vista pelo PD (figura 3).

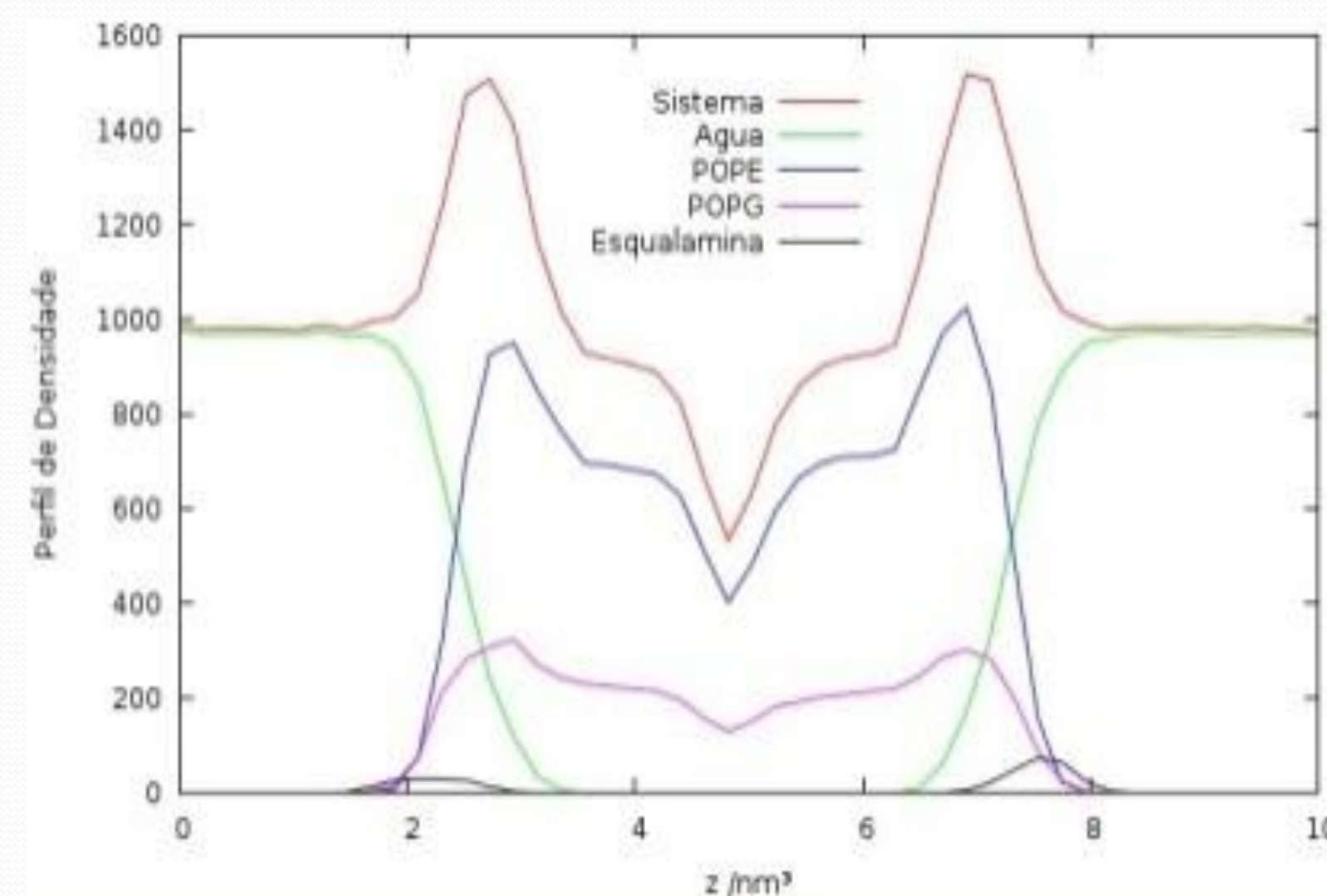


Figura 3: PD de massa (em Kg/nm³)

Na figura 4 podemos ver a distribuição de distâncias do nitrogênio (⁺NH₃) e do enxofre (SO₄) da Esqualamina com o fósforo do grupo fosfato na membrana.

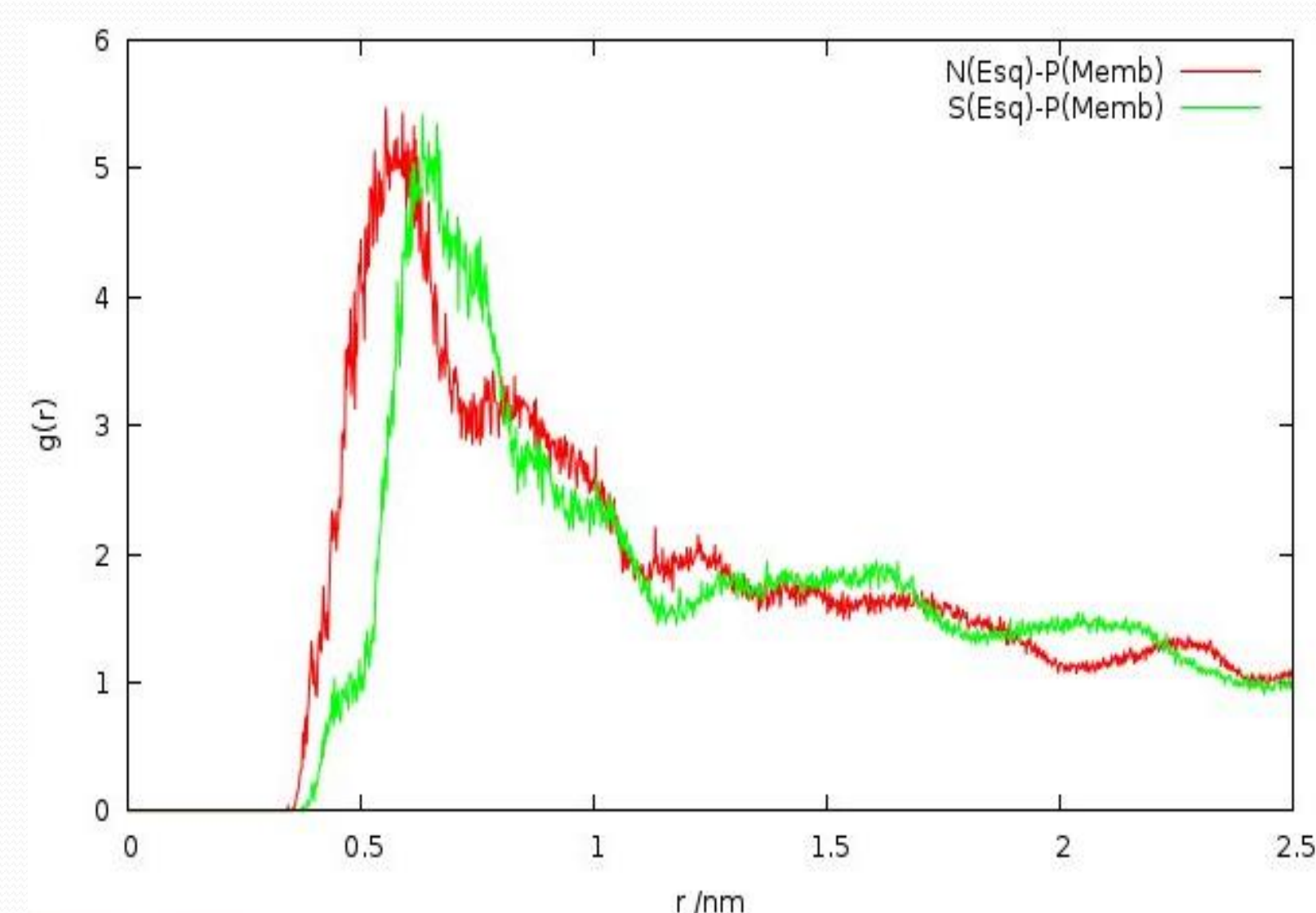


Figura 4: RDF – Nitrogênio e enxofre (Esqualamina) com fósforo da membrana POPE/POPG.

Foi calculada a área por fosfolípido (0,48 nm²), valor semelhante ao da membrana sem a presença das Esqualaminas.

CONCLUSÃO

A molécula estudada apresentou forte interação com a superfície da membrana, sem modificar as propriedades da membrana. Aumentando a concentração de Esqualaminas no sistema possivelmente ocorrerá introdução de maiores perturbações na membrana.

REFERÊNCIAS

1. J. Segalin, Dissertação de Mestrado (IQ-UFRGS, 2008), orientador H. Stassen.
2. www.gromacs.org

AGRADECIMENTO