

110

**SIMULAÇÃO DINÂMICA MOLECULAR DE COMPLEXOS ENTRE O FÁRMACO ANTITUMORAL ET743 E DNA: ANÁLISE DAS ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS INDUZIDAS E FORMAÇÃO DO COMPLEXO COVALENTE.***Melina Mottin, Alex Sandro de Andrade, Hermes Luis Neubauer de Amorim, Paulo Augusto Netz (orient.) (UFRGS).*

Em nosso trabalho, foi analisada a interação da **ET743**, um fármaco antitumoral, com oligonucleotídeos, através da Simulação do tipo Dinâmica Molecular. A **ET743** (**Trabectedina** ou **Yondelis**) mostrou-se bastante potente, com respostas satisfatórias contra vários tumores humanos em testes clínicos de fase III. O fármaco impede a reparação das células tumorais, ligando-se à fenda menor do DNA, alquilando o N2 da guanina e provocando um dobramento do DNA em direção à fenda maior. Foram realizadas simulações dos oligonucleotídeos isolados, dos complexos não-covalentes e dos complexos covalentes entre ET743-DNA, para as seqüências 5'-AGC, 5'-CGG e 5'-CGA. Várias análises foram feitas para quantificar a alteração induzida pelo fármaco. Dentre elas a análise da formação de ligações de hidrogênio, que se mostraram similares às descritas na literatura e para algumas seqüências, formaram-se ligações alternativas a essas. Observamos por análise de RMSD e RMSF que a aproximação da ET743 provoca uma diminuição da flutuação na região das tríades centrais, causando uma estabilização destas. Percebemos que a aproximação perturba fortemente a estrutura global da seqüência **CGG** e levemente a da seqüência **AGC**. Para a seqüência **CGA** ocorre uma diminuição na flutuação da região das tríades centrais e da estrutura global. Isso nos leva a crer que para a seqüência **CGG** a alteração estrutural do DNA é irreversível, enquanto que para **CGA** o afastamento da ET743 faz o DNA retornar a sua conformação estrutural isolada. Através da análise energética ( $\Delta H$ ), constatamos que o processo é endotérmico para a formação do complexo não-covalente, independente da seqüência. Desenvolvemos uma metodologia para construção dos complexos covalentes e esta mostrou-se bastante eficaz. Através dos complexos covalentes constatou-se que a formação da ligação entre ET743 e DNA leva a uma diminuição na mobilidade e a uma distorção na estrutura do DNA. (PIBIC).