

## **Estudo do Mecanismo de Interação entre a Ecteinascidina 743 e o DNA**

A Ecteinascidina 743 é uma droga com ação anticancerígena descoberta em 1969. Ela é produzida naturalmente pela espécie marinha Ecteinascidia Turbinata, encontrada nos mares do caribe. É sabido que Ecteinascidina 743 é um forte inibidor da proliferação celular. A ET743 liga-se no sulco menor do DNA, mas alguns detalhes sobre esta interação ainda são desconhecidos. Neste trabalho, utilizamos técnicas modernas de dinâmica molecular clássica para obtenção de informações sobre estas interações.

Na execução das simulações partimos de duas conformações representativas do DNA chamadas de formas canônicas A-DNA e B-DNA. Na escolha de campos de força utilizamos o AMBER que produz melhores resultados para o DNA se comparado ao tradicional GROMOS.

Para encontrar as conformações da ET743 mais favoráveis para a formação do complexo fizemos um procedimento de docagem com a ferramenta AutoDock 4.0 e comparamos a variação da energia livre de Gibbs do sistema em cada conformação. Este procedimento foi realizado tanto para o A-DNA quanto para o B-DNA e em cada caso a conformação mais favorável foi escolhida para realizarmos a dinâmica molecular do complexo.

Em seguida procedemos com a simulação de dinâmica molecular utilizando o pacote GROMACS. Cada sistema foi simulado por 25000 picosegundos. Com os dados obtidos, localizamos as ligações entre a ET743 o DNA por inspeção visual e geramos gráficos para analisarmos a evolução da distância entre os átomos que participam das ligações. Geramos também gráficos mostrando a evolução dos parâmetros do DNA: twist, tilt, rise, roll, shift e slide.

Para o complexo com o A-DNA observamos uma interação da ET743 com o sulco menor do DNA, como previsto na literatura. O ligante permanece interagindo com o DNA desde o início da simulação até a marca de 5000 picosegundos e a partir deste ponto parece se afastar permanentemente do DNA. Durante este tempo de residência, duas ligações de hidrogênio são formadas envolvendo os seguintes pares de átomos: DG14O1P-ET24H55, DG14O1P-ET24H42. Monitorando a distância entre estes átomos tornou-se evidente que a separação entre ligante e DNA na marca de 5000 ps é permanente. Dos parâmetros dos pares de bases do sulco menor, os seguintes são dignos de nota por apresentarem grandes alterações: CGCC: tilt, rise, roll e slide. GATC: shift e slide. ATAT: slide. TATA: twist e slide.

Para o complexo com o B-DNA também ocorreu interação de sulco menor. O tempo de residência foi de 10000 picosegundos e os dados mostram que ocorre uma reaproximação do ligante após esta marca. A observação da distância entre os átomos que formam pontes de hidrogênio sugere o mesmo. Os pares de átomos são : ECT25H42-DT4O1P, DA5O1P-ECT25H55, DT4O1P-ECT25H55, ECT25O26-DG324H3T e ECT25O34-DG324H22. Neste complexo, os seguintes parâmetros apresentaram variações consideráveis: CGCG: twist e slide. GATC: slide. ATAT: twist. TATA: twist e slide