

Estudos Computacionais da interação entre DNA e ligantes via docking e dinâmica molecular

Sendo crescente a incidência do câncer, torna-se cada vez mais importante a pesquisa e o desenvolvimento de fármacos antitumorais. A saframicina é um composto natural que alquila o DNA. Sendo assim, foram escolhidos protótipos deste fármaco para serem estudados, pois possuem ação antibacteriana e atividade antitumoral. A citotoxicidade das saframicinas tem relação com o grupamento ligado ao C21 da molécula. Saframicina A e o análogo 31, estruturas estudadas anteriormente, demonstram potente citotoxicidade. Decidiu-se analisar a saframicina D, de citotoxicidade menor, para posterior comparação. O estudo da saframicina D e dos oligonucleotídeos foi realizado através de docagem molecular e de simulação por dinâmica molecular, a fim de investigar a afinidade da saframicina D nas suas formas protonada e não protonada em relação a fragmentos de DNA com e sem *gap* de intercalação. As docagens foram realizadas através do programa *AUTODOCK 4.1* com o intuito de obter as informações estruturais e coordenadas iniciais para realizar as simulações posteriormente. A Dinâmica Molecular, realizada com o campo de força AMBER 99, permite estudar a evolução temporal das configurações dos constituintes do sistema e determinar as propriedades macroscópicas deste sistema, conforme os princípios fundamentais da Mecânica Estatística. 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.