

Sessão 15  
Genética Molecular A

128

**ESTUDO DAS INTERAÇÕES E ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS INDUZIDAS EM COMPLEXOS DNA-ECTEINASCIDINA VIA DINÂMICA MOLECULAR.** *Melina Mottin, Alex Sandro de Andrade, Hermes de Amorim, Paulo Augusto Netz (orient.) (UFRGS).*

Neste trabalho utilizamos simulações do tipo Dinâmica Molecular para analisar a interação do fármaco antitumoral Ecteinasidina (ET743) com fragmentos de DNA (oligonucleotídeos). A ET743 apresenta atividade no pré-tratamento de pacientes com sarcoma de tecidos moles e mostrou respostas satisfatórias em testes clínicos de fase III. Sabe-se que a ET743 liga-se à fenda menor do DNA, na posição N2 de guaninas, alquilando-as e provocando dobramento do DNA em direção à fenda maior, alterando a sua estrutura. Dando continuidade ao trabalho inicial de simulação dos oligonucleotídeos d(CGATAGCATCCG) e d(CGATCGGATCCG) e da ET743, cada um em separado, realizamos a simulação do complexo não-covalente ET-oligonucleotídeo. Várias análises foram feitas para quantificar a alteração induzida pelo fármaco, diferenciando-a da flutuação natural da estrutura do oligonucleotídeo. Os principais parâmetros estruturais analisados foram: ângulo de rolagem (roll), deslocamento no eixo x (X-displacement) e torção (twist) entre os pares de bases, bem como as curvaturas global e local. Além disso, analisamos as ligações de hidrogênio (HBs) entre a ET743 e os oligonucleotídeos, em complexos não covalentes e covalentes (com alquilação) entre a ET743 e oligonucleotídeos. Percebemos que a interação da ET743 com oligonucleotídeos forma HBs alternativas às da literatura muitas delas mais estáveis. Constatou-se também que há um dobramento do DNA no sentido da fenda maior devido à presença da ET743. Observamos que a seqüência CGG apresentou grande flexibilidade e que sua fenda menor foi aumentada na presença da ET743, o que pode facilitar a interação desta com os sítios.