

## 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 fármacos 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].

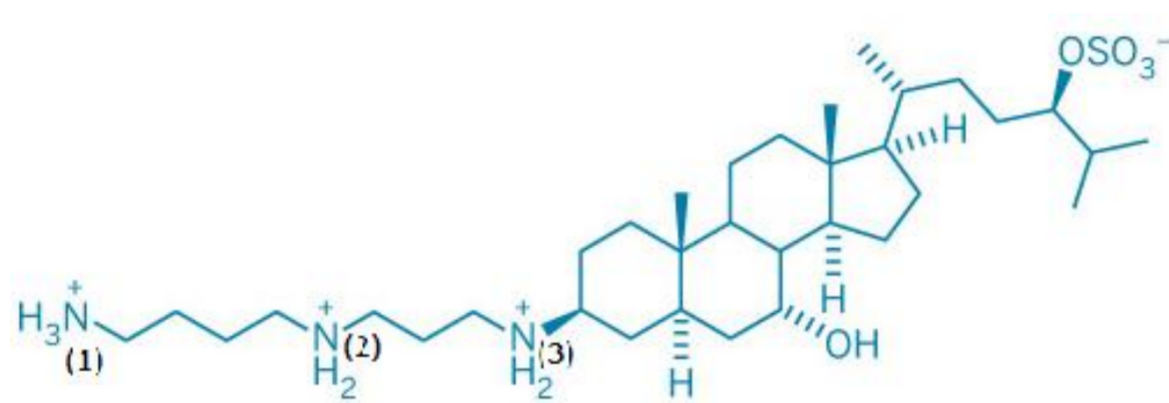


Figura 1: Molécula de Esqualamina

## 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 D-POPG (Palmitoil-Oleil-Fosfatidil-Glicerol) e L-POPG através de simulações computacionais.

## METODOLOGIA

As simulações por Dinâmica Molecular (DM) e análises foram realizadas com o software GROMACS [2]. Utilizou-se o modelo descrito por Kukol [3] para a bicamada fosfolipídica POPG. A Esqualamina foi descrita por um modelo próprio [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.

Foram analisados dois sistemas, os quais diferem quanto ao número de Esqualaminas presentes (sendo que o primeiro possui 4 moléculas de Esqualamina e o segundo possui 8 destas moléculas). As Esqualaminas foram inseridas somente de um lado da membrana a fim de promover a despolarização da membrana celular. O primeiro sistema foi simulado até 150 ns e o segundo sistema até 100 ns.

Foram calculados o Perfil de Densidade dos sistemas e diversas Funções de Distribuição Radial (RDF) para verificar a localização das

## RESULTADOS

Abaixo pode-se ver o Perfil de Densidade (PD) dos sistemas, nos quais é possível ver a localização das Esqualaminas em relação a membrana. O PD possui unidade de densidade ( $\text{Kg}/\text{nm}^3$ ).

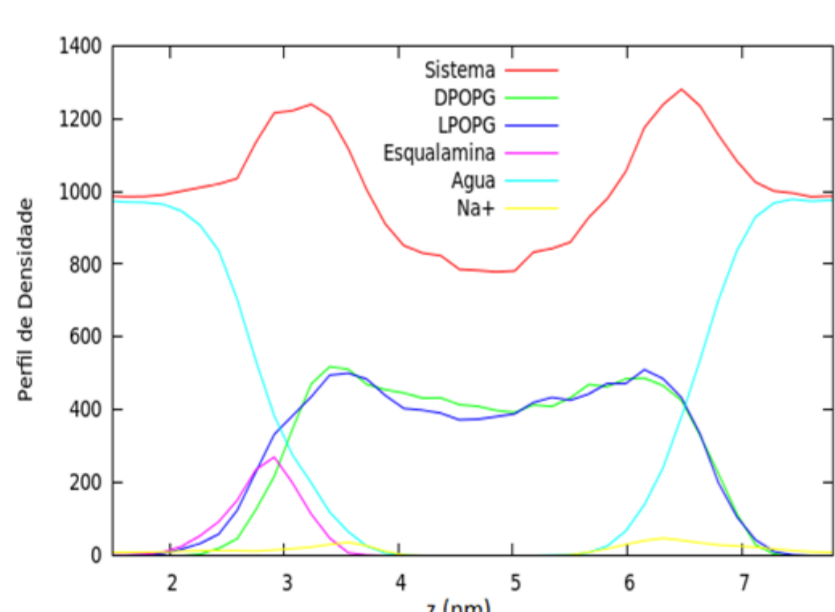


Figura 2: PD do sistema contendo 8 Esqualaminas.

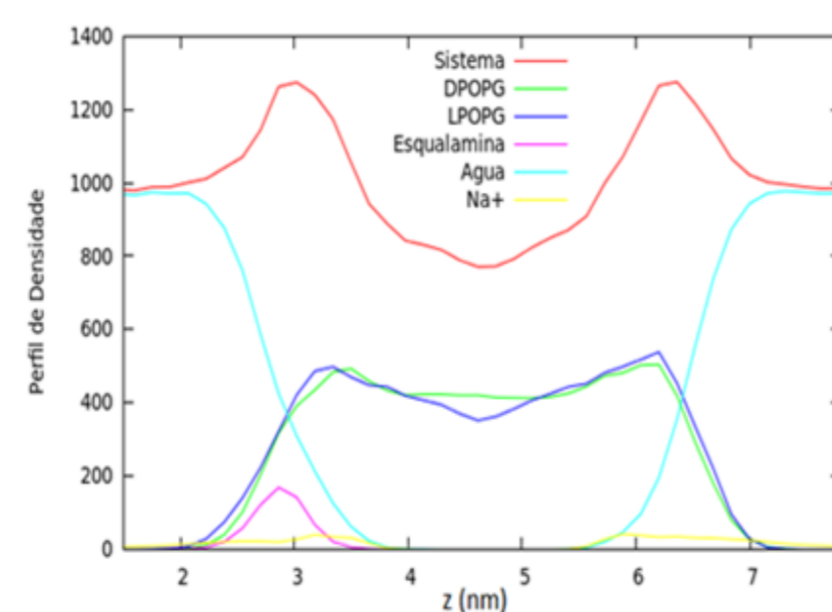


Figura 3: PD do sistema contendo 4 Esqualaminas.

Pode-se ver nas figuras acima que as Esqualaminas estão localizadas na interface água/membrana. Abaixo são apresentadas Funções de Distribuição Radial (RDF) que apresentam as distâncias dos três Nitrogênios da Esqualamina em relação a partes específicas da membrana POPG.

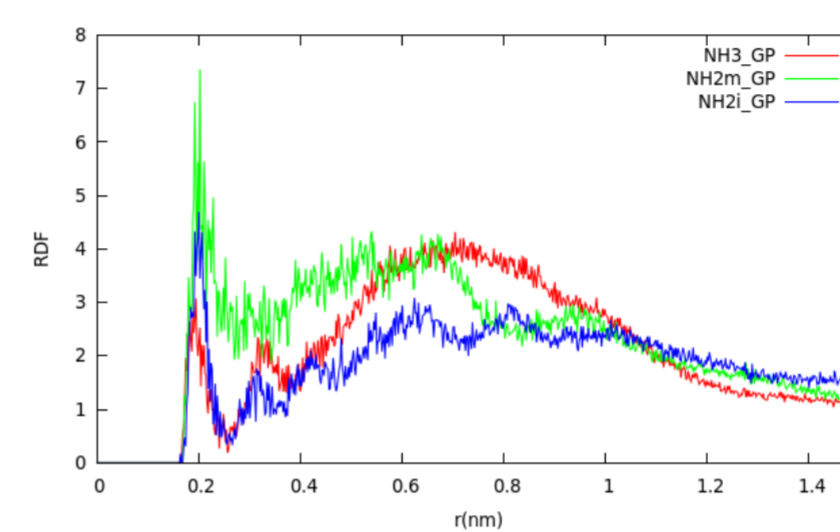


Figura 4: RDF do sistema com 8 Esqualaminas – Nitrogênios da Esqualamina com grupo glicerol da cabeça polar do POPG.

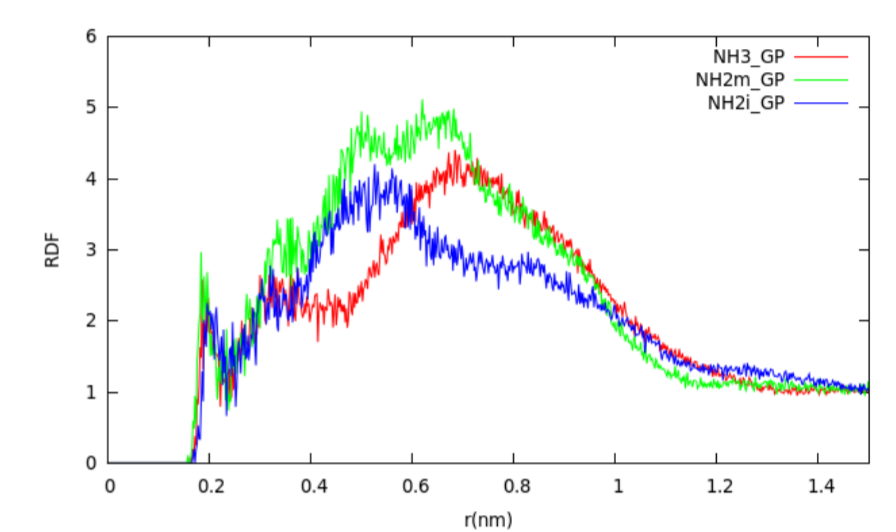


Figura 5: RDF do sistema com 4 Esqualaminas – Nitrogênios da Esqualamina com grupo glicerol da cabeça polar do POPG.

Nas figuras 4 e 5 é possível ver que os hidrogênios mais próximos do grupo glicerol da cabeça polar dos fosfolipídios são aqueles ligados ao nitrogênio 2 (Figura 1) da Esqualamina. Enquanto nas figuras 6 e 7 é possível ver que os hidrogênios que estão mais perto do grupo glicerol mais interno dos fosfolipídios são os ligados ao nitrogênio 1 (Figura 1) da Esqualamina.

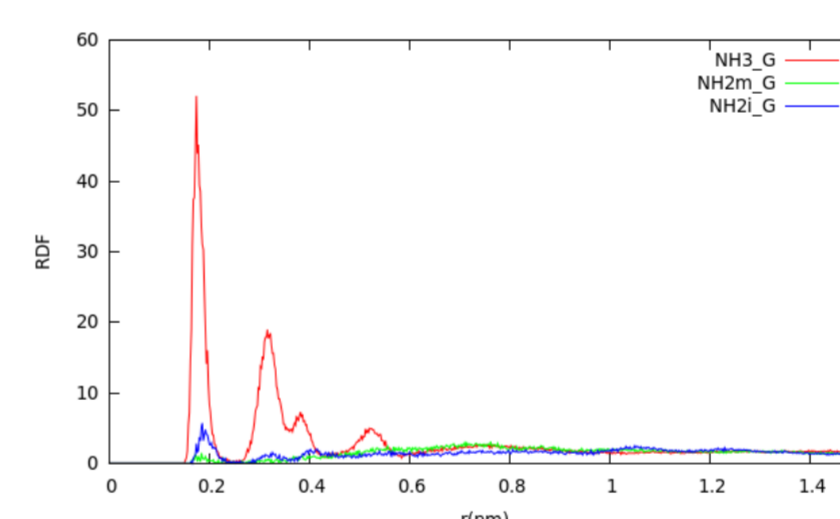


Figura 6: RDF do sistema com 8 Esqualaminas – Nitrogênios da Esqualamina com grupo glicerol interno do POPG.

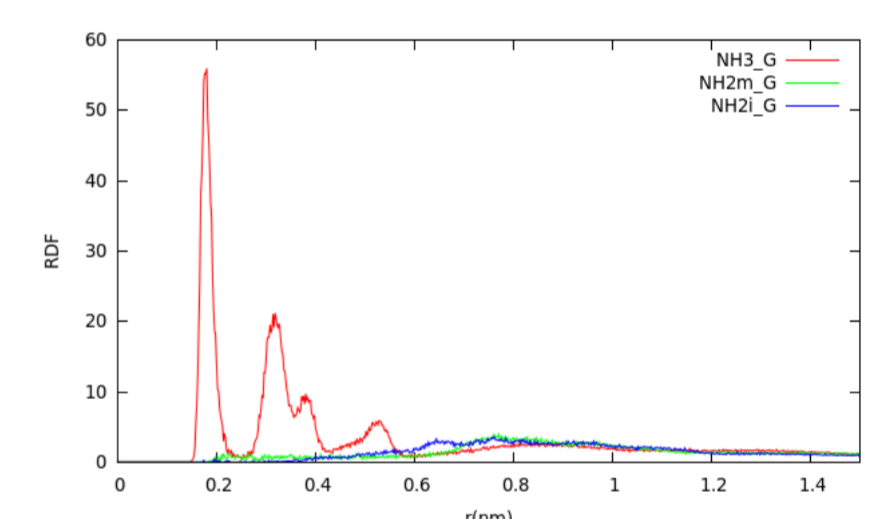


Figura 7: RDF do sistema com 4 Esqualaminas – Nitrogênios da Esqualamina com grupo glicerol interno do POPG.

## CONCLUSÕES

A molécula estudada conseguiu interagir com partes mais internas da membrana (não somente com a cabeça polar dos fosfolipídios). Além disso, observou-se que esta interação é atingida em menor tempo no sistema que possui 8 Esqualaminas, indicando que com o aumento do número de Esqualaminas pode-se ter moléculas aprofundando-se na membrana.

## REFERÊNCIAS

- [1] Segalin, Dissertação de Mestrado (IQ-UFRGS, 2008), orientador H. Stassen.
- [2] [www.gromacs.org](http://www.gromacs.org)
- [3] Kukol, A., J. Chem. Theory Comput, 5, 2009, 615