

## Investigando o papel da água na dissociação da netropsina do DNA via Metadinâmica.

Luis A. Baptista<sup>1</sup> (PG), Paulo A. Netz<sup>1\*</sup> (PQ). paulo.netz@gmail.com

<sup>1</sup> Laboratório de Química Teórica e Computacional – IQ/UFRGS. 91501-970, Porto Alegre, RS, Brasil.

Palavras Chave: metadinâmica, ligantes de sulco, DNA, netropsina.

### Introdução

A água possui um papel essencial para a estabilidade estrutural do DNA. Se tem demonstrado, também, a influência da água na formação de complexos entre pequenas moléculas e o DNA.<sup>1</sup> Netropsina é um ligante dicatiónico isolado do *Streptomyces netropsis* que exhibe preferência por se ligar preferencialmente ao sítio AATT do DNA. Seu modo de ligação vem sendo muito estudado ao longo dos anos, servindo como modelo de interação entre fármacos e DNA. A metadinâmica é uma metodologia de simulação que acelera a investigação do espaço de fases e fornece uma estimativa do perfil de energia livre.<sup>2</sup>

O propósito deste trabalho é verificar a influência da água no processo de dissociação da netropsina, realizando-se a construção de perfis termoestáticos, via metadinâmica, deste processo.

### Resultados e Discussão

Para a obtenção da dissociação da netropsina e construção do perfil de energia livre foi utilizado o programa PLUMED<sup>3</sup>/GROMACS<sup>4</sup>.

O perfil da energia livre em função da distância ao eixo do DNA (Figura 1), mostra três mínimos bem definidos (I, II e III), bem com os estados de transição entre eles (TS I e TS II). O perfil também mostra dois platôs (P I e P II) onde ocorre o afastamento do ligante.

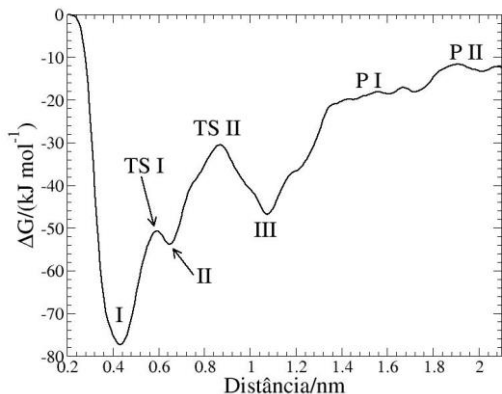


Figura 1. Superfície de energia livre para a dissociação da netropsina do DNA.

O estado I corresponde ao estado totalmente ligado, porém o estado II contém moléculas de

água entre o DNA e a netropsina, Figura 2. Este resultado está de acordo com a literatura que, especula-se, haverem dois modos de ligação para a netropsina<sup>1,5</sup>. O estado III corresponde a netropsina ligada apenas por sua extremidade propilimidínio, não havendo uma barreira energética distinta entre este estado ligado e o estado não ligado, P I. Na região do estado P I e P II ocorre o afastamento da netropsina do DNA.

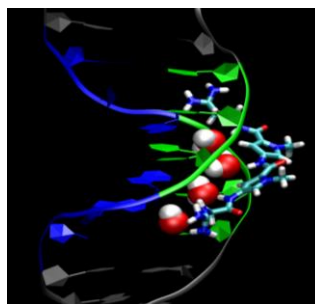


Figura 2. Estado de mínimo II.

O perfil calculado está de acordo com os dados experimentais<sup>1,5</sup>. Para a transição P II (Não ligada) para III (somente propilimidínio ligado) o valor de  $\Delta G$  encontrado foi de  $-33,06 \text{ kJmol}^{-1}$ , sendo que o experimental é de  $-34,72 \text{ kJmol}^{-1}$ . Para a transição do estado III para o estado I (totalmente ligado) o valor de  $\Delta G$  encontrado foi de  $-30,58 \text{ kJmol}^{-1}$ , para um valor experimental de  $-43,51 \text{ kJmol}^{-1}$ . A variação de energia livre de P II a I foi de  $-63,64 \text{ kJmol}^{-1}$  e o valor experimental é de  $-78,24 \text{ kJmol}^{-1}$ .

### Conclusões

A simulação da dissociação da netropsina por metadinâmica forneceu perfis de energia livre condizentes com os dados experimentais, de acordo com o mecanismo de dissociação previsto na literatura.

### Agradecimentos

CAPES, CESUP-UFRGS, CNPq, FAPERGS

<sup>1</sup> Freyer, M. W. *et al. Biophys. Chem.* **2007**, *126*, 186.

<sup>2</sup> Ensing, B.; Laio, A.; Parrinello, M.; Klein, M. L. *J. Phys. Chem. B.* **2005**, *109*, 6676.

<sup>3</sup> Bonomi, M.; *et al. Comp. Phys. Comm.* **2009**, *180*, 1961.

<sup>4</sup> <http://www.gromacs.org>

<sup>5</sup> Lewis, E. A. *et al. Nucl. Acids Res.* **2011**, Setembro, 1-10.