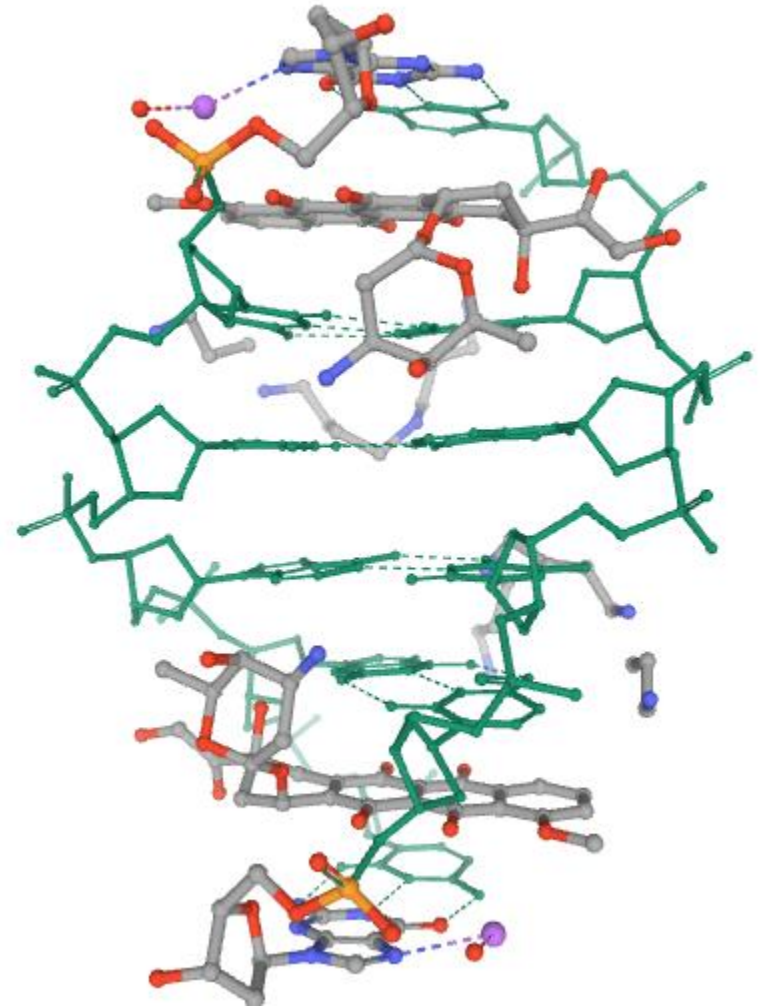


Interações do DNA com o Fármaco Anticâncer (Doxorrubicina)

Prof. Dr. Walter F. de Azevedo Jr.



Trabalho discente efetivo sobre a estrutura tridimensional do complexo DNA com o fármaco anticâncer doxorrubicina usando recursos computacionais interativos disponíveis no site <https://www.rcsb.org/3d-view/1D12/1>. Após o estudo do texto a seguir, responda as questões.



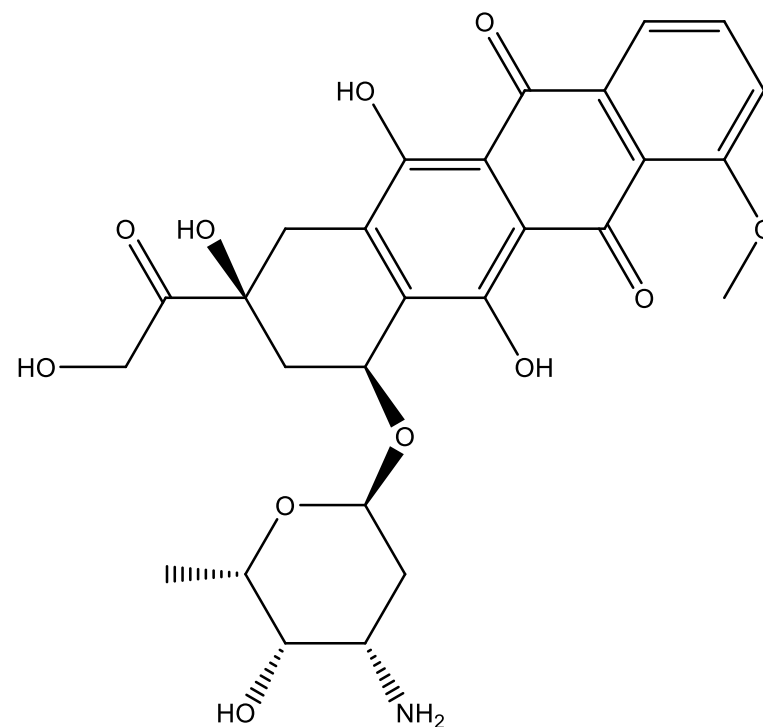
Estrutura cristalográfica da molécula de DNA em complexo com o fármaco anticâncer doxorrubicina.

Muitos dos fármacos anticâncer usados em quimioterapia são moléculas que interagem diretamente com o DNA. A interação intermolecular entre fármacos e a molécula de DNA ocorre principalmente envolvendo agentes intercalantes. Entre os agentes intercalantes, podemos destacar o fármaco doxorrubicina (nome comercial adriamicina) ou hidroxildaunorrubicina. Esse fármaco tem sido usado para tratar diversos tipos de câncer.



Doxorrubicina

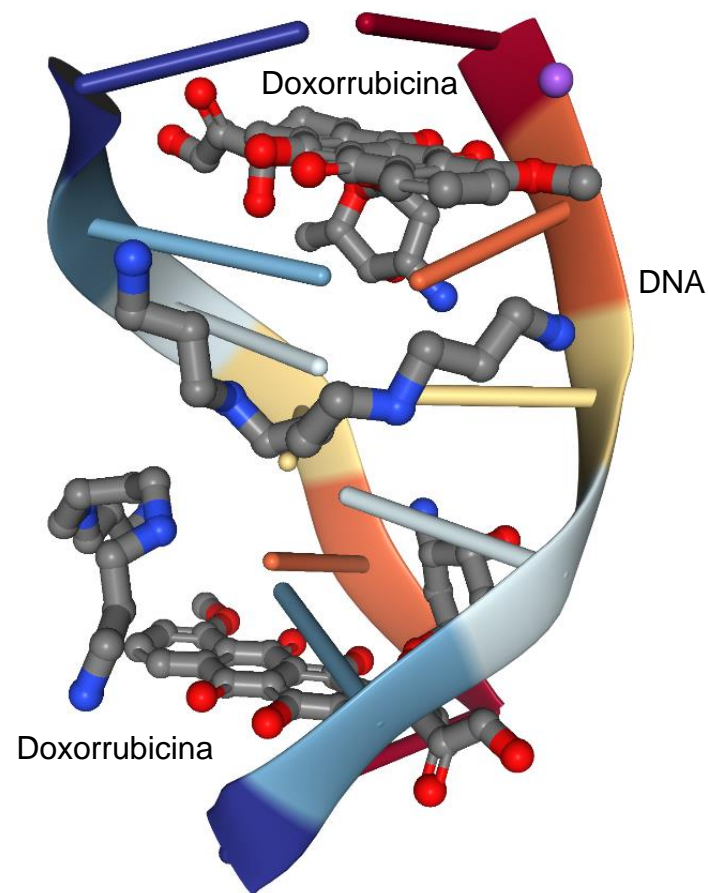
Os agentes intercalantes são moléculas capazes de encaixar-se entre os pares de bases da molécula de DNA. Tal interação deforma a estrutura de hélice dupla do DNA, o que previne replicação e transcrição. A doxorubicina (mostrada na figura ao lado) é usada no tratamento de tumores sólidos. Essa molécula aproxima-se do DNA via a cavidade maior e se intercala usando o sistema de anéis tricíclicos. O fármaco age tanto no DNA de células saudáveis como em células tumorais. A toxicidade do fármaco é maior para células tumorais, pois o ciclo celular destas é mais rápido do que nas células saudáveis.

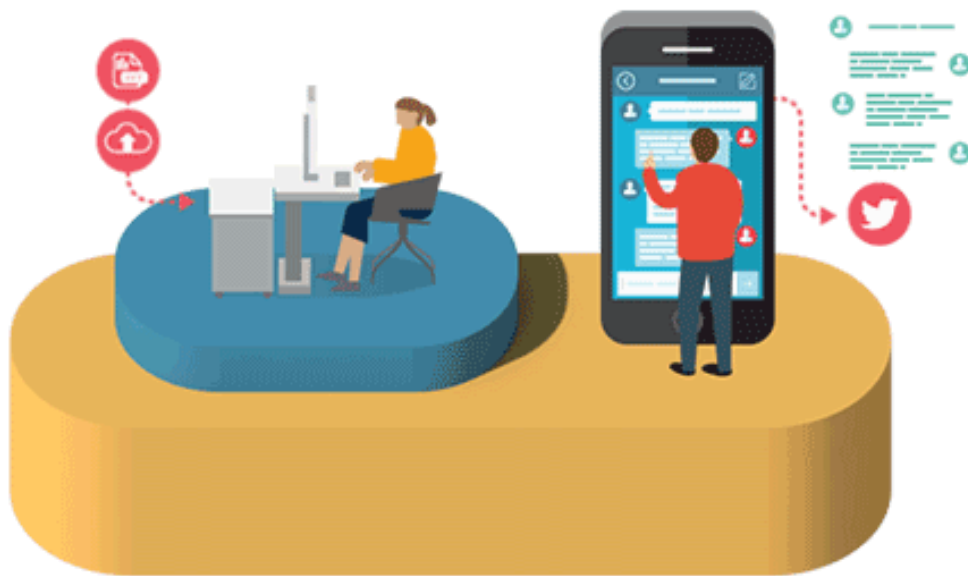


Doxorrubicina

A estrutura cristalográfica do DNA complexada com doxorubicina revelou o encaixe do fármaco entre os pares de bases indicados na figura ao lado. A molécula ajusta-se na molécula de DNA deformando-a. Vemos ao lado o emparelhamento dos pares de bases e da molécula de doxorubicina (Código de acesso PDB: [1D12](#)).

Clique na imagem para ter acesso à visualização da estrutura





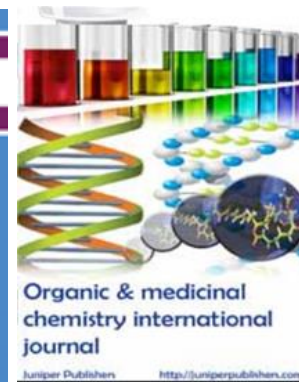
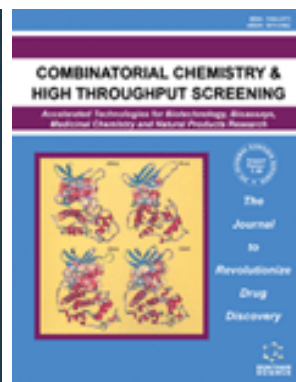
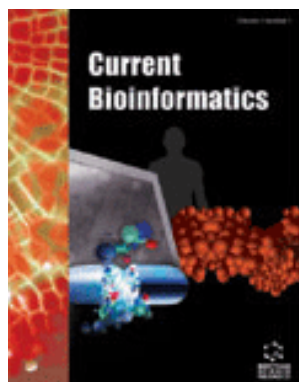
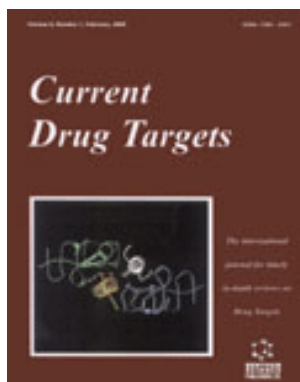
Use o 3D-View para responder as questões abaixo.

- 1) Identifique os tipos de moléculas presentes na estrutura com código PDB 1D12 (acesse ao link: <https://www.rcsb.org/3d-view/1D12/1>).
- 2) Há moléculas de água na estrutura com código PDB 1D12?
- 3) Identifique que tipo de interação intermolecular que envolve átomos do segundo nucleotídeo (G na posição 2) e o fármaco doxorubicina. Clique no nucleotídeo G na posição 2 (mostrado na sequência na parte superior da tela). Acesse ao link: <https://www.rcsb.org/3d-view/1D12/1>.
- 4) Qual técnica da Biofísica foi usada para a determinação da estrutura tridimensional da DNA?



Prof. Azevedo is Frontiers Section Editor (Bioinformatics and Biophysics) of the Current Drug Targets, section editor (Bioinformatics in Drug Design and Discovery) of the Current Medicinal Chemistry, section editor (Combinatorial/Medicinal Chemistry) for the Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, member of the editorial board of Current Bioinformatics, and editor of Docking Screens for Drug Discovery (Methods of Molecular Biology)(Springer Nature). He is also member of the editorial board of PeerJ, PeerJ Physical Chemistry, Organic & Medicinal Chemistry International Journal, and section editor in chief (Bioinformatics) of the Bioengineering International. He graduated in Physics (BSc in Physics) from the University of São Paulo (USP) in 1990. He completed a Master Degree in Applied Physics also from the USP (1992), working under the supervision of Prof. Yvonne P. Mascarenhas, the founder of crystallography in Brazil. His dissertation was about X-ray crystallography applied to organometallics compounds (De Azevedo Jr. et al., 1995). During his PhD, he worked under the supervision of Prof. Sung-Hou Kim (University of California, Berkeley), on a split Ph.D. program with a fellowship from Brazilian Research Council (CNPq)(1993-1996). His PhD was about the crystallographic structure of CDK2 (De Azevedo Jr. et al., 1996). His current position is coordinator of the Structural Biochemistry Laboratory at Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS). His research interests are interdisciplinary with two major emphases: molecular simulations and protein-ligand interactions. He published over 190 scientific papers about protein structures and computer models to assess intermolecular interactions involving biomolecules and potential ligands (H-index: 37, RG Index > 41.0). These publications have over 4900 citations in the Web of Science (Publons h-index: 37), more than 5600 citations in the Scopus (h-index: 41), and over 7100 citations in the Google Scholar (h-index: 44).

PROUD
to be
a **Springer Author**
Read a free
preview!



<https://www.facebook.com/azevedolab.net/>

The screenshot shows the Facebook profile page for 'azevedolab.net'. At the top, there is a navigation bar with the Facebook logo and login fields for 'Email ou telefone' and 'Senha', with an 'Entrar' button and a link for 'Esqueceu a conta?'. Below the navigation bar is a left-hand menu with options: 'Página inicial', 'Sobre', 'Fotos', 'Website', 'Vídeos', 'Publicações', and 'Comunidade'. The main content area features a 'Fotos' section with a large schematic flowchart titled 'Schematic Flowchart for Application of Bioinformatics Tools to Discover Drugs Against COVID-19'. The flowchart illustrates a process starting with 'Protein Structures of SARS-CoV-2', leading to 'Selection of Targets of SARS-CoV-2' and 'Protein-Ligand Binding Affinity Databases'. It then branches into 'Machine Learning' (involving 'IC50' and '3D Structures') and 'Molecular Docking'. The 'Machine Learning' path leads to 'Selection of the Machine-Learning Models', which then leads to 'Virtual Screening' (using 'ZINC Database') and 'Selection of the Best Hits (Potential New Drugs Against COVID-19)'. Below the flowchart are three smaller images: a book cover 'TOP DOWNLOADED PAPER 2019-2019' by Walter Filgueira de Azevedo, Jr., a book cover 'CHEMICAL BIOLOGY & DRUG DESIGN', and a movie poster for 'ALIEN'. To the right of the main content, there are three sections: 'Azevedolab' (Ciência, tecnologia e engenharia em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Sempre aberto), 'Comunidade' (97 pessoas curtiram isso, 97 pessoas estão seguindo isso), and 'Sobre' (Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS) (5,61 km), 90619-900 Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Como chegar, +55-53535555, azevedolab.net, Ciência, tecnologia e engenharia).

Frederick CA, Williams LD, Ughetto G, van der Marel GA, van Boom JH, Rich A, Wang AH. Structural comparison of anticancer drug-DNA complexes: adriamycin and daunomycin. *Biochemistry*. 1990; 29(10): 2538–2549.