UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

Departamento de Farmacociências

Curso de Bacharelado em Química Medicinal

Magáli Portela Moreira

Investigação computacional da interação entre B-DNA e Corróis mono-substituídos contendo unidades morfolina, piperidina e pirrolidina

Porto Alegre

2025

Magáli Portela Moreira

Investigação computacional da interação entre B-DNA e Corróis mono-substituídos contendo unidades morfolina, piperidina e pirrolidina

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Química Medicinal da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Química Medicinal. Orientador: Prof. Dr. Tiago Espinosa de Oliveira

Porto Alegre
2025

Catalogação na Publicação

Moreira, Magáli Portela
Investigação computacional da interação entre B-DNA e Corróis mono-substituídos contendo unidades morfolina, piperidina e pirrolidina / Magáli Portela Moreira. -- 2025.
60 f. : 30 cm.

Monografia (trabalho de conclusão de curso) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Curso de Química Medicinal, 2025.

Orientador(a): Tiago Espinosa de Oliveira.

1. Corróis. 2. Interação DNA-ligante. 3. Dinâmica molecular. 4. Docking molecular . I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

Agradeço à Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre por me permitir viver o meu sonho com excelência e qualidade.

Ao meu orientador, Tiago, por me guiar com paciência (para as minhas ideias mirabolantes) e confiança na execução deste trabalho, por me acolher em um momento decisivo do meu amor pela pesquisa e por me mostrar que fazer ciência pode ser leve e prazeroso.

Aos meus amigos e amigas da graduação, que tornaram estes anos únicos e inesquecíveis, em especial à Camila, Maria e Gabriela, que estiveram comigo desde o início e são minhas inspirações e confidentes. Ao Vinícius, que me acompanhou no final da trajetória com muitos estudos e risadas.

Aos amigos Franklin, Carolina, Rafaela, Ana e Gabrielly, que a vida me presenteou e que seguem comigo, oferecendo acolhimento, carinho e amor.

À minha família, minha base e meus maiores amores. À minha mãe, Magli, e à minha irmã Juliana, pelo amor e carinho incondicionais. À minha irmã, Eduarda, por ser minha parceira de vida e sempre me fortalecer e encorajar com suas palavras. À minha irmã, Gabriela, que me apoia e me incentiva com todo o seu amor, inspirando-me a seguir a trajetória da educação e a lutar por um mundo mais acolhedor e justo.

Ao meu pai, Luís, que eu amo mais que tudo, sempre me incentivou a estudar e perseguir meus sonhos. Ele é e sempre será o meu maior exemplo em todos os sentidos.

A todos que fizeram parte desta caminhada, meu mais sincero obrigada, cada gesto, palavra e presença contribuíram para que este sonho se tornasse realidade.

Resumo

A busca por novos compostos bioativos capazes de interagir com biomoléculas do genoma e modular processos biológicos essenciais tem ganhado cada vez mais destaque, especialmente no desenvolvimento de agentes com potencial terapêutico. Nesse panorama, os corróis *meso*-mono-substituídos despontam como uma classe promissora de macromoléculas heterocíclicas, caracterizadas por elevada afinidade por diversas biomoléculas. Entre seus principais alvos, o DNA se destaca, uma vez que a interação desses derivados com a dupla hélice tem revelado potencial significativo para a geração de candidatos a fármacos direcionados ao tratamento de infecções microbianas, doenças genéticas e de tumores. Nessa perspectiva, o presente trabalho visa investigar computacionalmente os mecanismos de interação entre derivados de corróis e o B-DNA, propondo seus modos de ligação e sítios preferenciais. Foram selecionados três derivados contendo unidades heterocíclicas com propriedades bioativas na posição *meso* do macrociclo: 4-(morfolin-4-il)corrol (MorpCor), 4-(piperidin-1-il)corrol (PipCor) e 4-(pirrolidin-1-il)corrol (PirCor). A metodologia empregada envolveu etapas de construção e otimização das estruturas, *docking* molecular e simulações de dinâmica molecular, seguidas de análises destinadas a elucidar as melhores interações e a estabilidade termodinâmica entre os ligantes e o comportamento dinâmico dos complexos formados em condições fisiológicas simuladas. Os resultados indicam que a interação entre os corróis e o DNA ocorre por meio de um modo de ligação híbrido, combinando a associação no com intercalação parcial entre os pares de bases. As simulações de dinâmica molecular revelaram que todos os complexos mantiveram a conformação global característica do B-DNA, apresentando apenas distorções locais e reversíveis, reflexo da flexibilidade intrínseca da hélice. A análise conformacional evidenciou uma correlação entre a estabilidade de ligação e o grau de distorção induzido na estrutura do DNA, seguindo a ordem MorpCor < PipCor < PirCor. Dessa forma, o estudo demonstrou que os corróis *meso*-mono-substituídos interagem com o B-DNA por meio de um mecanismo híbrido de ligação, delicadamente balanceado por compensações conformacionais que preservam a estabilidade estrutural da dupla-hélice frente às perturbações induzidas pelos ligantes. Esses resultados contribuem para o entendimento dos aspectos estruturais e energéticos que regem a interação de corróis com o DNA, oferecendo subsídios para o desenvolvimento racional de novos agentes bioativos.

Palavras-chave: Corróis, interação DNA-ligante, dinâmica molecular.

Abstract

Meso-monosubstituted corroles are macrocyclic compounds with potential for interaction with biomacromolecules, particularly DNA, a relevant therapeutic target in cancer and antimicrobial research. This study aimed to computationally investigate the interaction mechanisms between corrole derivatives and B-DNA, proposing their binding modes and preferential sites. Three bioactive derivatives were evaluated: 4-(morpholin-4-yl)corrole (MorpCor), 4-(piperidin-1-yl)corrole (PipCor), and 4-(pyrrolidin-1-yl)corrole (PirCor). Molecular docking and molecular dynamics simulations revealed a hybrid binding mechanism combining minor groove association and partial intercalation between base pairs. All complexes preserved the global B-DNA conformation, showing only local, reversible distortions. The interaction strength followed the order MorpCor $<$ PipCor $<$ PirCor, correlating with the degree of structural deformation. These results indicate that meso-monosubstituted corroles interact with B-DNA through a balanced hybrid mechanism that maintains structural stability, contributing to the understanding of corroleDNA interactions and their potential pharmacological relevance.

Key-words: Corroles, DNAligand interaction, molecular dynamics.

Lista de ilustrações

Figura 1 – Estrutura Corróis 12
Figura 2 – Corróis *versus* Porfirinas 13
Figura 3 – Estrutura química oligonucleotídeo 15
Figura 4 – Formas canônicas do DNA 16
Figura 5 – Parâmetros de análise do DNA 17
Figura 6 – Movimentos par de base 17
Figura 7 – Movimentos adicionais um par de base 18
Figura 8 – Movimentos pares de bases adjacentes 18
Figura 9 – Ângulos torcionais cadeia principal 19
Figura 10 – O que é docking 21
Figura 11 – Funcionamento do docking 21
Figura 12 – campos de força 23
Figura 13 – Níveis de detalhamento 24
Figura 14 – Condições de contorno espaciais 25
Figura 15 – Perfis de agrupamento 34
Figura 16 – RMSD Complexos DNA-ligante 36
Figura 17 – Análise conformacional do complexo MORPCor-DNA 38
Figura 18 – Análise conformacional do complexo PIPCor-DNA 40
Figura 19 – Análise conformacional do complexo PIRCor-DNA 41
Figura 20 – Sobreposição de *frames* ao longo da tranjetória 43
Figura 21 – Snapshots dos sistemas DNA-ligantes 44

Lista de tabelas

Tabela 1 – Parâmetros estruturais médios das formas canônicas do DNA (B, A e Z), incluindo direção da hélice, torção helicoidal, número de pares de bases por volta e elevação entre pares de bases 20

Tabela 2 – Componentes energéticos fornecidos pelo método MM-PBSA e suas interpretações no contexto DNA-ligante. 32

Tabela 3 – Agrupamento das configurações mais representativas, suas respectivas energias médias de ligação ($\Delta G_{\text{ligação}}$) e modos de interação para os sistemas estudados. 33

Tabela 4 – Valores médios e desvios-padrão dos parâmetros conformacionais *Rise* (Å), *Twist* (°) e *Roll* (°) entre pares de bases do DNA, para o ligante MORPCor. 39

Tabela 5 – Valores médios e desvios-padrão dos parâmetros conformacionais *Rise* (Å), *Twist* (°) e *Roll* (°) entre pares de bases do DNA, para o ligante PIPCor. 39

Tabela 6 – Valores médios e desvios-padrão dos parâmetros conformacionais *Rise* (Å), *Twist* (°) e *Roll* (°) entre pares de bases do DNA, para o ligante PIRCor. 42

Tabela 7 – Resultados análise MM/PBSA para cada um dos ligantes. 46

Tabela 8 – Relação entre o perfil termodinâmico (ΔH/ΔS) e o modo de interação predominante dos complexos DNAligante. 48

Tabela 9 – Médias do número de ligações de hidrogênio (*H-bonds*) entre diferentes pares de interação nos sistemas simulados. 48

Sumário

1 Introdução 10
1.1 Ligantes de DNA 10
1.2 Corróis 11
2 Revisão Bibliográfica 13
2.1 Corróis 13
2.2 DNA 14
2.3 Docking Molecular 20
2.4 Dinâmica molecular 22
3 Objetivos 26
3.1 Objetivos Gerais 26
3.2 Objetivos Específicos 26
4 Metodologia 27
4.1 Etapa 1: Design dos ligantes 27
4.2 Etapa 2: Docking Molecular 28
4.3 Etapa 3: Dinâmica Molecular 29
4.4 Etapa 4: Processo de análise dos resultados e automatização 30
5 Resultados e Discussão 33
5.1 Resultados Análise de Docking Molecular 33
5.2 Resultados Dinâmica Molecular 34
5.2.1 Estabilidade da estrutura do DNA 34
5.2.2 Distorção Conformacional e Balanço Helicoidal 35
5.2.2.1 Complexo DNA-MORPCor: 37
5.2.2.2 Complexo DNA-PIPCor: 37
5.2.2.3 Complexo DNA-PIRCor: 38
5.2.3 Transições Estruturais 40
5.2.4 Evolução Estrutural dos Complexos 42
5.2.5 Decomposição de Energias 45
5.2.6 Análise de Ligações de Hidrogênio (HBonds) 46
5.2.7 Comparação com Dados Experimentais 48
6 Conclusões e Perspectivas 50
6.1 Conclusões 50
6.2 Perspectivas 51
Referências 52

1 Introdução

1.1 Ligantes de DNA

A busca por novos fármacos com maior eficácia e seletividade representa um dos principais desafios da medicina moderna. A crescente incidência de casos de câncer e o preocupante avanço da resistência antimicrobiana (RAM) têm impulsionado o desenvolvimento de terapias inovadoras. Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), o surgimento de tumores figura entre as principais causas de morte no mundo, enquanto a RAM ameaça a eficácia dos tratamentos de infecções comuns, tornando-se uma preocupação emergente de saúde pública [1,2]. Nesse cenário, os ácidos nucleicos, especialmente o DNA, têm se consolidado como alvos terapêuticos promissores, dada sua relevância em processos biológicos essenciais e a possibilidade de modulá-los por meio de interações com ligantes sintéticos. Assim, essas biomoléculas se mostram importantes alvos de estudo para o aprimoramento de terapias para essas patologias [3].

Atualmente, há uma ampla gama de moléculas sintéticas capazes de interagir com regiões específicas do DNA, produzindo efeitos variados. Alguns ligantes amplamente descritos na literatura, como a doxorrubicina (DOX) e a daunorrubicina (DNR), são moléculas intercalantes de DNA amplamente empregadas no tratamento de diversas neoplasias [4,5]. Com os avanços no conhecimento genômico e nos processos celulares associados aos ácidos nucleicos, o interesse por novos ligantes sintéticos capazes de modular essas interações tem crescido significativamente.

Embora os mecanismos bioativos relacionados à interação ligante-DNA ainda não estejam completamente elucidados, as formas de interação que ocorrem nesse complexo são amplamente consolidadas. Diversas hipóteses apontam que essas interações provocam distorções estruturais no DNA, interferindo em processos biológicos essenciais, como a replicação, transcrição e reparo genético.

Os modos de ligação entre ligantes e DNA variam quanto à estabilidade, seletividade e disponibilidade de aceptores. As principais regiões de interação são os sulcos (maior e menor) e a intercalação entre os pares de bases nitrogenadas. O sulco maior, apesar de ser uma região rica em aceptores e doadores de ligações de hidrogênio, é frequentemente omitido na interação com moléculas sintéticas, por ser este o local preferencial de interação entre a macromolécula e proteínas ou peptídeos endógenos, dificultando o acesso a ligantes exógenos. Em contrapartida, o sulco menor e a região de intercalação são mais acessíveis a agentes externos e vêm sendo amplamente investigados, tanto por sua estabilidade quanto pelo papel central dessas regiões na transcrição gênica, cuja perturbação pode estar associada à oncogênese [6].

A interação por intercalação entre pares de bases nitrogenadas é particularmente relevante, não apenas por seu potencial antitumoral, mas também pela gama de aplicações em técnicas analíticas, como PCR, eletroforese e detecção de vestígios de DNA. Interações do tipo π-π, comuns nesse tipo de ligação, provocam alterações estruturais no DNA, como a formação de lacunas (*gaps*), redução do ângulo de torção da hélice e maior flexibilidade da molécula. Tais modificações afetam diretamente a estabilidade geral da dupla hélice e sua interação com proteínas e enzimas [7].

Esse comportamento pode ser associado ao modelo de encaixe induzido, frequentemente comparado ao modelo chave-fechadura, tradicionalmente utilizado para descrever interações do tipo enzima-substrato. Essa analogia também se aplica à interação com o sulco menor. Ligantes como netropsina e distamicina, com estruturas alongadas e curvas, ajustam-se com precisão ao sulco menor, promovendo interações específicas como ligações de hidrogênio e interações de van der Waals. Esses exemplos ilustram a seletividade e dependência estrutural das interações ligante-DNA, indicando que tais eventos não ocorrem de forma aleatória, mas seguem padrões estruturais bem definidos [7, 8].

1.2 Corróis

Na indústria farmacêutica, compostos heterocíclicos, especialmente os que contêm átomos de nitrogênio, desempenham papéis fundamentais no organismo humano e apresentam propriedades bioativas de grande interesse. Os corróis, uma classe de moléculas análogas às porfirinas, destacam-se por sua estrutura diferenciada: a ausência de um carbono meso que resulta na ligação direta entre duas unidades de pirrol. Essa característica estrutural permite a introdução de diferentes grupos funcionais nas posições meso, originando derivados que fornecem diversas atividades biológicas [9].

Além da versatilidade estrutural, os corróis apresentam propriedades físico-químicas de grande interesse, como fluorescência e alta absortividade molar. A presença de três grupos NH no núcleo interno dos pirróis confere a esses compostos a capacidade de estabilizar íons metálicos em estados de oxidação elevados. Essas propriedades tornam os corróis candidatos promissores em aplicações como fotobiologia, terapia fotodinâmica (PDT) e terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT). Estudos recentes também demonstraram que estas moléculas possuem a capacidade de estabelecer interações estáveis com biomoléculas, como ácidos nucleicos e proteínas como albumina sérica humana (HSA), destacando um potencial farmacológico de alto interesse [10].

No que concerne à interação entre corróis e DNA, estas podem ocorrer por meio de ligações covalentes e não covalentes, como na intercalação entre pares de bases e ligação aos sulcos da dupla hélice [11]. Considerando esse potencial, o presente trabalho propõe investigar computacionalmente a interação entre DNA e novos corróis meso-monosubstituídos contendo os grupos 4-(morfolin-4-il) (MorpCor), 4-(piperidin-1-il) (PipCor)

e 4-(pirrolidin-1-il) (PirCor), apresentados na Figura 1, e avaliar os modos de interação predominantes, a estabilidade dos complexos DNA-ligante formados, os efeitos estruturais induzidos na estrutura do DNA. Essa abordagem visa contribuir para a compreensão das relações estrutura-atividade desses ligantes, com vistas à sua aplicação em terapias antitumorais e antimicrobianas.

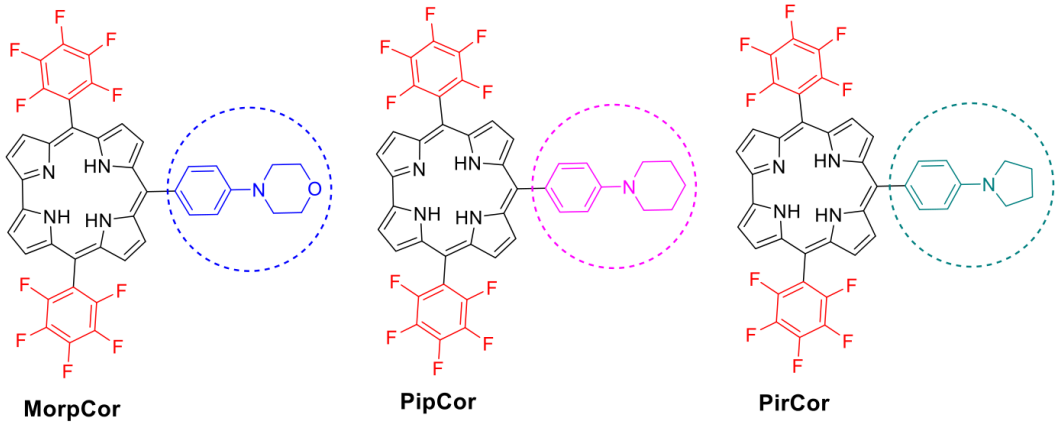

Figura 1 – Estrutura química dos corróis 4-(morfolin-4-il) (**MorpCor**), 4-(piperidin-1-il) (**PipCor**) e 4-(pirrolidin-1-il) (**PirCor**). Fonte: referência [12]

2 Revisão Bibliográfica

2.1 Corróis

Os corróis podem ser definidos como uma classe de compostos heterocíclicos aromáticos, classificados como macrociclos tetrapirrólicos, obedecendo à regra de Huckel (4n+2 π-elétrons), com 18 elétrons π emparelhados aos orbitais p [10, 13]. Sua estrutura macrocíclica composta por grupos pirróis forma um sistema análogo às porfirinas, cuja principal diferença estrutural entre as moléculas reside na ausência de um carbono meso no arranjo molecular dos corróis, que está localizado na posição 5 do macrociclo porfirínico (vide Figura 2), resultando em uma ligação direta entre dois pirróis onde deveria existir um carbono meso (posições 1 e 19 no corról). [14–16].

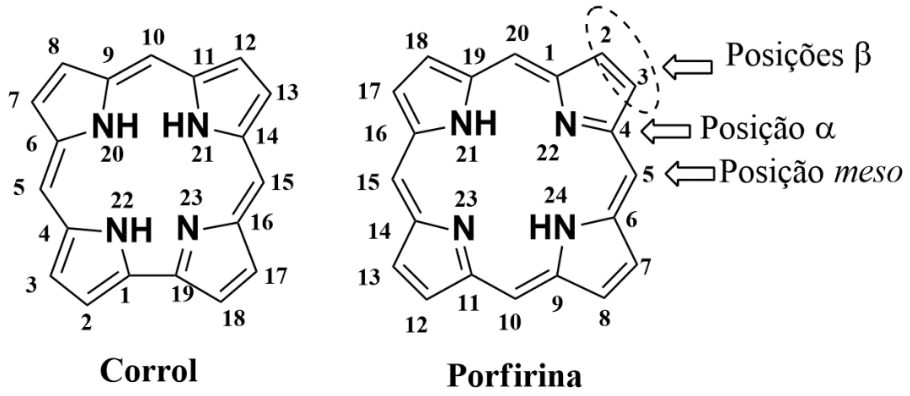

Figura 2 – Comparação entre as estruturas químicas dos corróis e porfirinas. Fonte: referência [14]

Embora os pirróis isolados possuam estrutura plana e rígida, o anel macrocíclico dos corróis apresenta certa flexibilidade estrutural devido à ausência do carbono meso. Essa flexibilidade permite distorções no plano do anel, essenciais para a formação da ligação pirrol-pirrol que caracteriza a estrutura molecular dos corróis. Tais particularidades estruturais conferem propriedades eletrônicas, fotofísicas e biológicas singulares, tornando-os alvos atrativos para diversas aplicações [14].

Do ponto de vista espectroscópico, os corróis apresentam transições eletrônicas intensas no UV-Vis e emissão de fluorescência com altos rendimentos quânticos e coeficientes de absortividade molar superiores aos das porfirinas [10]. Além disso, por possuírem três prótons internos de nitrogênio, os corróis apresentam natureza trianiônica, o que os torna eficazes na estabilização de metais em altos estados de oxidação, uma propriedade importante em processos catalíticos [15].

Entretanto, corróis livres são geralmente menos estáveis à luz e ao ar devido à sua natureza eletronicamente rica, menor aromaticidade e distorção do plano macrocíclico. Para contornar essa limitação, a inserção de grupos pentafluorofenil em posições trans do anel corrólico tem sido amplamente adotada. Esses grupos retiradores de elétrons promovem maior estabilidade frente à degradação oxidativa, além de melhorar características como solubilidade, reatividade e eficiência fotofísica. Dessa forma, os corróis meso-trans-(pentafluorofenil) se tornaram os principais alvos de estudo, especialmente devido à possibilidade de funcionalização seletiva na posição meso-arila, abrindo caminho para o desenvolvimento de novas moléculas com propriedades bioativas diversas [15, 17].

Na literatura, compostos heterocíclicos contendo nitrogênio são frequentemente associados a uma ampla gama de atividades farmacológicas. Estruturas com esqueletos heteroarílicos substituídos demonstraram propriedades antibacterianas, antitumorais, antituberculostáticas, analgésicas, antiparasitárias, antivirais e antimaláricas [18, 19]. Nos últimos anos, investigações sobre a interação desses compostos com o DNA revelaram seu potencial anticancerígeno, especialmente em interações via intercalação, muitas vezes com alta afinidade de ligação [20].

Com base nesse panorama, este trabalho propõe o estudo de corróis meso-substituídos com grupos morfolina, piperidina e pirrolidina, buscando explorar seu potencial farmacológico. A introdução desses grupos heterocíclicos nitrogenados confere às moléculas características como maior polaridade, capacidade de coordenação metálica e variações nas propriedades ópticas, principalmente em função da basicidade e geometria dos anéis introduzidos. Morfolina, piperidina e pirrolidina, por apresentarem nitrogênios com pares de elétrons disponíveis, mostram-se relevantes na modulação de propriedades eletrônicas e ópticas, com potenciais aplicações em catálise, sensores e interação com biomoléculas como o DNA [12, 21–24].

2.2 DNA

A elucidação da estrutura do DNA foi um dos marcos mais importantes da biologia molecular no século XX. Em 1953, a revista Nature publicou, inicialmente por Franklin e Gosling, uma análise detalhada das formas A e B do DNA, baseada em evidências cristalográficas fundamentais para a compreensão da estrutura helicoidal da molécula. Posteriormente, Watson e Crick, após terem acesso a esses dados, propuseram o modelo da dupla hélice com pareamento específico entre bases, estabelecendo o modelo canônico do DNA e seus análogos polimórficos [25, 26].

Para além das circunstâncias de sua descoberta, o ácido desoxirribonucleico (DNA) é um biopolímero polimórfico com papel central na codificação, armazenamento e transmissão da informação genética. Sua estrutura, conforme demonstra a Figura 3, consiste em unidades repetitivas de nucleotídeos, compostos por três componentes principais: i)

bases nitrogenadas (purinas ou pirimidinas), ii) uma molécula de açúcar (desoxirribose ou ribose), e iii) um grupo fosfato [27].

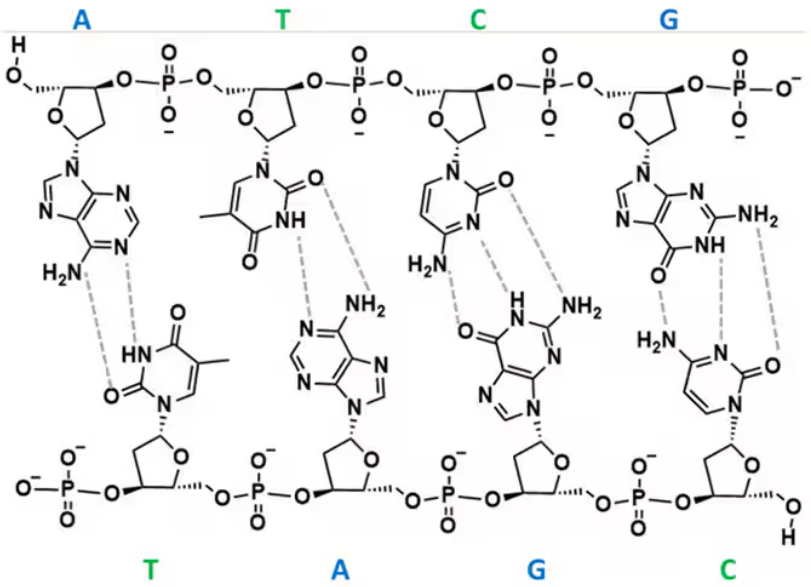

Figura 3 – Fita de DNA mostrando os padrões de ligações de hidrogênio do pareamento de bases de WatsonCrick. Fonte: referência [28]

Embora a sequência linear de nucleotídeos constitua a estrutura primária do DNA, é a sua organização tridimensional em forma de hélice que define a funcionalidade biológica. A dupla hélice pode adotar conformações distintas, como A-DNA, B-DNA e Z-DNA (Figura 4), dependendo de condições ambientais, como pH e grau de hidratação. Essas formas foram primeiramente caracterizadas por Rosalind Franklin, por meio da técnica de difração de raios-X. Franklin observou a conformação A no estado cristalino e identificou que, sob diferentes níveis de umidade, as fibras de DNA tornavam-se mais finas e alongadas, adotando um estado ρ-cristalino que indicava a morfologia do B-DNA. Mais tarde, Watson e Crick fundamentaram seu modelo de dupla hélice a partir dessas observações, consolidando as formas A e B como representações canônicas da estrutura do DNA. A conformação Z só foi descrita posteriormente, com o desenvolvimento de técnicas de síntese de ácidos nucleicos que permitiram a obtenção de cristais purificados de DNA. Essa conformação apresenta um arranjo em zigue-zague na cadeia principal e desvio levogiro da luz polarizada [27, 29–31].

A análise conformacional do DNA é essencial para compreender como a estrutura da dupla hélice se adapta às exigências dos processos biológicos, como transcrição, replicação, reparo e compactação do material genético. A estrutura helicoidal é influenciada por fatores intrínsecos, como as interações do tipo π-*stacking* entre os pares de bases e as restrições conformacionais da cadeia principal. Assim, a conformação adotada por uma

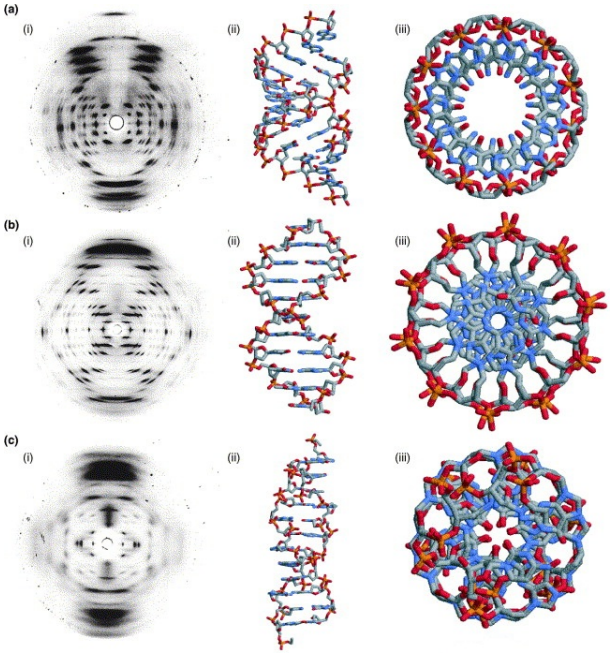

Figura 4 – Impressões digitais e difração em fibras e estruturas helicoidais do DNA nas formas (a) A, (b) B e (c) Z. Adaptado da referência [32]

sequência nucleotídica depende tanto das interações entre os pares de base quanto das possibilidades estruturais da cadeia [33].

Os parâmetros conformacionais utilizados na análise estrutural do DNA são classificados em dois grupos principais (Figura 5): i) os que descrevem as bases nitrogenadas e ii) os que caracterizam a cadeia principal da molécula.

Segundo o modelo de Calladine-Drew, os parâmetros do primeiro grupo compreendem variáveis rotacionais e translacionais das bases nitrogenadas. Conforme a Figura 5, esses parâmetros permitem avaliar: (ia) a geometria intra-par de bases, (ib) a disposição relativa entre pares de bases consecutivos, e (ic) a orientação dos pares em relação ao eixo helicoidal [35].

O segundo grupo de parâmetros descreve a cadeia fosfodiéster e inclui os ângulos de torção das ligações químicas entre os átomos da cadeia principal, o ângulo glicosídico entre a pentose e a base, além da conformação do anel de açúcar. Esses parâmetros são fundamentais para descrever a estrutura tridimensional do DNA e compreender como variações conformacionais afetam sua função biológica [36].

O conjunto de parâmetros conhecidos como *base pair steps* refere-se à forma como pares de bases se posicionam uns em relação aos outros ao longo da hélice. São seis variáveis principais: *shear* (Sx), *stretch* (Sy), *stagger* (Sz), *buckle* (κ), *propeller twist* (ω) e *opening* (σ) (Figura 6). Variações nesses parâmetros afetam diretamente a estabilidade da estrutura, influenciam o empilhamento de bases e a adaptação da hélice a diferentes sequências [37, 38].

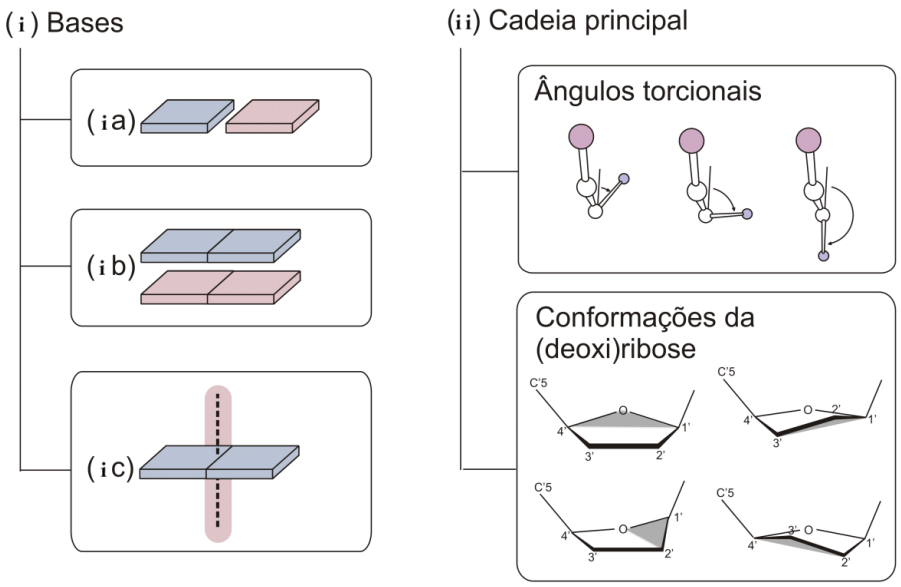

Figura 5 – Representação esquemática dos parâmetros conformacionais. Fonte: referência [34]

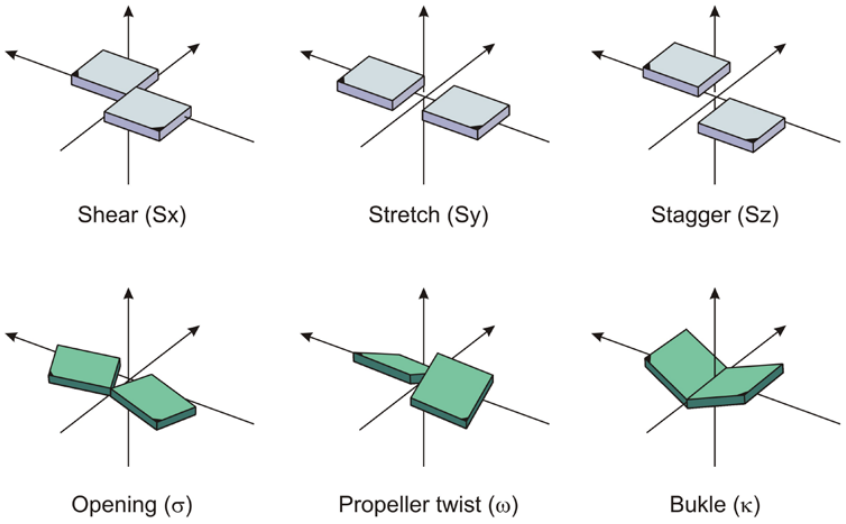

Figura 6 – Movimentos que descrevem a geometria intra-par de bases. Fonte: referência [34]

Parâmetros adicionais como *x displacement* (dx), *y displacement* (dy), *tip* (θ) e *inclination* (η) descrevem o posicionamento dos pares de base em relação ao eixo central da hélice, como demonstra a Figura 7, sendo essenciais para entender adaptações locais na estrutura [37, 38].

Além disso, a relação geométrica entre pares de bases adjacentes é descrita por seis parâmetros: *shift* (Dx), *slide* (Dy), *rise* (Dz), *tilt* (τ), *roll* (ρ) e *twist* (Ω). Esses movimentos, conforme a Figura 8, determinam a curvatura local, o ângulo de torção e o diâmetro

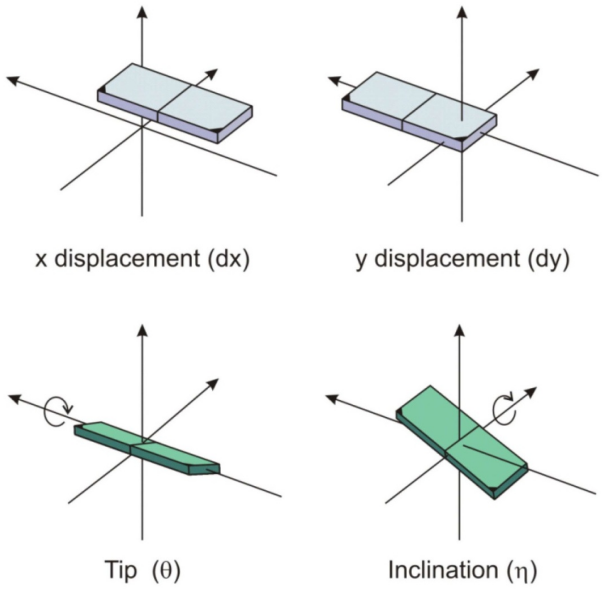

Figura 7 – Movimentos adicionais que descrevem o posicionamento intra-par de bases. Fonte: referência [34]

da hélice, sendo influenciados pela sequência de nucleotídeos [37, 39].

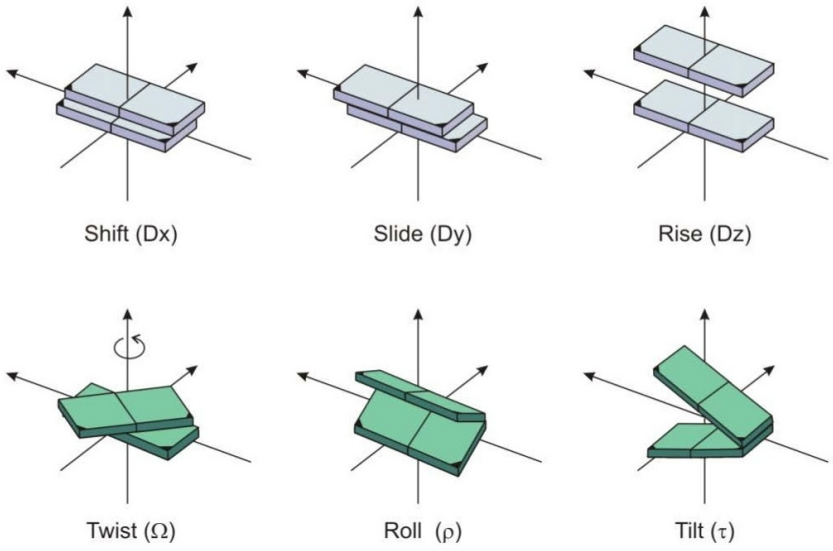

Figura 8 – Movimentos que descrevem a geometria entre dois pares de bases adjacentes. Fonte: referência [34]

A cadeia principal do DNA também influencia sua conformação global. Conforme Figura 9, os ângulos de torção das ligações fosfodiéster (α, β, γ, δ, ϵ, ζ), o ângulo glicosídico (χ) e a pseudorrotação (P) do anel de (desoxi)ribose são essenciais para compreender como a cadeia se ajusta a variações na orientação das bases [29, 38].

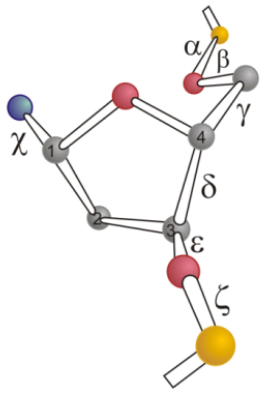

Figura 9 – Localização dos ângulos torcionais da cadeia principal (de α a ζ) e da ligação glicosídica (χ). Adaptado da referência [34]

Embora cada um desses parâmetros descreva as alterações induzidas na estrutura do DNA por um ligante, nem todos são igualmente relevantes em análises conformacionais que visam compreender as distorções geradas quando o DNA atua como receptor de um ligante sintético. A seleção dos parâmetros adequados é essencial para captar as mudanças conformacionais que influenciam a interação molecular.

No âmbito das análises relevantes à conformação dos pares de base, os parâmetros *rise*, *twist* e *roll* são comumente utilizados para descrever a geometria local entre pares de bases adjacentes, sendo *roll* e *twist* mais efetivos na visualização de alterações conformacionais nos sulcos da hélice, enquanto o parâmetro *rise* é de grande relevância na detecção de interações de intercalação, já que descreve a distância entre pares de bases adjacentes [38, 40]. Os parâmetros intra-pares de base dificilmente fornecerão informações relevantes para a avaliação da conformação global, mas *propeller twist* e *opening* são cruciais para detectar deformações que aumentam a flexibilidade local ou facilitam a inserção de ligantes, especialmente intercalantes [41].

Em relação à cadeia principal, os ângulos de torção do *backbone* e do anel de desoxirribose (α a ζ, χ, pseudorrotação P) são importantes para entender a flexibilidade estrutural, sendo normalmente analisados em estudos detalhados de dinâmica molecular [42, 43].

A combinação dos parâmetros das bases e da cadeia principal oferece uma visão tridimensional precisa do DNA. Embora as conformações A, B e Z sejam consideradas canônicas, estruturas reais observadas por cristalografia frequentemente apresentam plasticidade conformacional (vide Tabela 1, adaptada da referência [44]), refletindo adaptações locais à sequência e ao ambiente. Essa flexibilidade é essencial para a interação do DNA com proteínas reguladoras, fatores de transcrição, enzimas de reparo e a maquinaria de replicação, demonstrando que o DNA é uma molécula estruturalmente ativa, cuja conformação dinâmica está diretamente relacionada à sua função biológica.

Tabela 1 – Parâmetros estruturais médios das formas canônicas do DNA (B, A e Z), incluindo direção da hélice, torção helicoidal, número de pares de bases por volta e elevação entre pares de bases

Parâmetro	**B-DNA**	**A-DNA**	**Z-DNA**
Direcionalidade	Direita	Direita	Esquerda
Torção helicoidal (°)	$33{,}1 \pm 5{,}9$	$35{,}9 \pm 4{,}3$	G-C: $-51{,}3 \pm 1{,}6$ C-G: $-8{,}5 \pm 1{,}1$
Intervalo observado	16,1 a 44,1	27,7 a 42,0	—
Pares de bases por volta	10,9	10,0	12,0
Rise (Å)	$2{,}92 \pm 0{,}39$	$3{,}36 \pm 0{,}42$	G-C: $3{,}52 \pm 0{,}22$ C-G: $4{,}13 \pm 0{,}18$
Inclinação das bases (°)	$13{,}0 \pm 1{,}9$	$-2{,}0 \pm 4{,}6$	$8{,}8 \pm 0{,}7$
Twist (°)	$15{,}4 \pm 6{,}2$	$11{,}7 \pm 4{,}8$	$4{,}4 \pm 2{,}8$
Roll (°)	$5{,}9 \pm 4{,}7$	$-1{,}0 \pm 5{,}5$	$3{,}4 \pm 2{,}1$

2.3 Docking Molecular

A utilização de metodologias computacionais nas áreas de biologia estrutural, biofísica molecular e química medicinal consolidou-se como uma das abordagens mais versáteis e indispensáveis da ciência contemporânea. Essas ferramentas integram princípios da mecânica clássica, da termodinâmica estatística e da modelagem molecular, possibilitando a análise detalhada de propriedades e interações moleculares, além de complementarem experimentos *in vitro* e *in vivo*.

Dentre as diversas metodologias, destaca-se o *docking* molecular, uma técnica computacional amplamente consolidada, baseada na previsão da formação de um complexo estável entre um ligante e seu receptor. Essa técnica estima tanto a energia livre de ligação quanto a geometria do estado ligado do complexo. Idealmente, a pose de ligação predita corresponde a uma estrutura determinada experimentalmente (por cristalografia ou criomicroscopia eletrônica), e a energia prevista reflete os dados de um ensaio de ligação, sendo na Figura 10 elucidado o funcionamento da técnica [45, 46].

Os métodos de *docking* modelam interações físico-químicas fundamentais envolvidas no reconhecimento molecular. Utilizam campos de força que consideram interações eletrostáticas, forças de dispersão, repulsões estéricas, efeitos de solvatação e graus de flexibilidade das moléculas envolvidas. A técnica é sustentada por dois componentes principais (Figura 11): os procedimentos de amostragem conformacional (*sampling procedures*), que exploram o espaço conformacional acessível ao ligante, e as funções de pontuação (*scoring functions*), que estimam a estabilidade relativa das poses geradas com base em critérios energéticos ou empíricos [45, 46].

A função de pontuação estima a energia de ligação de uma pose hipotética, assumindo que a orientação entre o ligante e o receptor seja correta. Já o procedimento de amostragem gera múltiplas poses e seleciona aquela com a menor energia, assumida como a pose

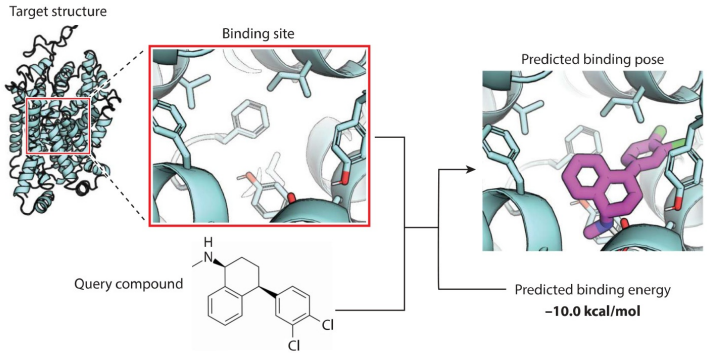

Figura 10 – A metodologia de *docking* se baseia em, a partir da estrutura do alvo biológico e de um composto de interesse, predizer uma pose de ligação e a energia de ligação associada. Fonte: referência [46]

predita [46, 47].

Funções baseadas em campos de força clássicos, como AMBER, CHARMM e GROMOS, também podem ser utilizadas. Contudo, essas abordagens enfrentam limitações na predição quantitativa da energia livre de ligação (ΔG), principalmente pela dificuldade de representar adequadamente efeitos como solvatação explícita, mudanças de protonação, efeitos iônicos e o componente entrópico da interação, este último frequentemente negligenciado ou tratado de forma simplista. Uma predição precisa da ΔG exige considerar a distribuição estatística dos estados conformacionais do sistema e seus respectivos pesos termodinâmicos [45, 48].

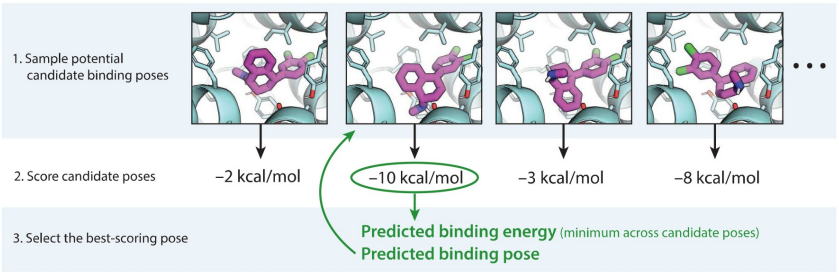

Figura 11 – Demonstração do funcionamento dos componentes da técnica de *docking*: função de pontuação (*scoring function*) e procedimento de amostragem (*sampling procedure*). Fonte: referência [46]

Um dos principais desafios da técnica está na representação da flexibilidade conformacional do receptor. Embora os *softwares* modernos permitam geralmente a flexibilidade do ligante, a maioria considera o receptor como uma estrutura rígida. No entanto, a interação com o ligante pode induzir reconfigurações locais ou globais no alvo, essenciais para o reconhecimento molecular. Assim, ignorar a flexibilidade do receptor compromete a acurácia das predições [46, 48].

As metodologias de *docking* molecular são classificadas, de modo geral, em dois grandes grupos: com receptor rígido e com receptor flexível. No primeiro, assume-se que o receptor permanece estático, reduzindo a complexidade computacional, mas ignorando ajustes conformacionais induzidos pelo ligante. No segundo, busca-se modelar a natureza dinâmica do sítio de ligação [46, 48].

Para contornar essas limitações, diversas estratégias vêm sendo exploradas. O *ensemble docking* utiliza múltiplas conformações do receptor, obtidas de dados experimentais ou de simulações de dinâmica molecular, para representar um conjunto termodinamicamente relevante de estados conformacionais. O *induced fit docking* permite que o sítio de ligação sofra ajustes estruturais em resposta à presença do ligante.

Ainda assim, esses métodos não eliminam totalmente os desafios associados à representatividade estatística das conformações amostradas. A construção de um *ensemble* que reflita a distribuição termodinâmica do sistema e a correta avaliação das energias livres de cada estado conformacional continuam sendo pontos críticos para a aplicação rigorosa da técnica [45, 46, 48].

Embora o *docking* molecular seja amplamente empregado na descoberta e reposição de fármacos, a técnica apresenta limitações fundamentais de acurácia. A literatura atual aponta avanços importantes nessa metodologia, principalmente com sua integração a técnicas mais rigorosas, como simulações de dinâmica molecular, que permitem incorporar variações conformacionais ao longo do tempo e avaliar propriedades termodinâmicas com maior realismo estatístico [45, 46].

2.4 Dinâmica molecular

O crescimento exponencial da capacidade tecnológica de computação de alta velocidade atualmente disponível torna viável o acesso a dados e informações que, no campo experimental, seriam de difícil ou mesmo improvável obtenção. Uma das mais notáveis conquistas nesse cenário é a criação de uma ponte entre a química quântica e a mecânica clássica por meio das técnicas de simulação de dinâmica molecular (DM).

A dinâmica molecular é um método computacional robusto, no qual as equações do movimento de Newton são resolvidas numericamente a partir de um estado inicial especificado, sob condições de contorno adequadas ao problema. Essa abordagem tem-se mostrado eficaz na descrição de diversos sistemas, desde líquidos e sólidos simples até polímeros e sistemas biológicos [49].

A metodologia de DM permite o cálculo de propriedades termodinâmicas de equilíbrio e propriedades dinâmicas de sistemas em temperatura finita. Três elementos fundamentais compõem essa técnica: (i) um modelo estrutural tridimensional do sistema molecular; (ii) um campo de força (*force field*), que descreve as propriedades geométricas e energéticas das interações entre partículas, permanecendo inalterado ao longo da simulação; e (iii)

um algoritmo de integração numérica, responsável por atualizar as posições atômicas ao longo do tempo. A combinação desses elementos gera uma trajetória simulada que descreve como os átomos se movem, vibram e interagem durante o processo [49, 50].

Os primeiros campos de força, desenvolvidos na década de 1960, eram voltados a pequenas moléculas orgânicas e tinham como objetivo prever estruturas moleculares, espectros vibracionais e entalpias de moléculas isoladas. Desde então, surgiram campos de força mais sofisticados, capazes de modelar sistemas complexos. Dentre os mais utilizados estão AMBER, CHARMM, GROMOS e OPLS-AA, com os três primeiros amplamente empregados em simulações de biomoléculas [51].

Esses campos de força, como mostra a Figura 12, representam propriedades moleculares com base nos tipos de interação entre partículas, divididos em: interações ligadas (*bonded*) e interações não ligadas (*nonbonded*). Os termos *bonded* descrevem estiramento de ligações químicas, flexão angular e torções de ângulos diedros, enquanto os termos *nonbonded* englobam forças eletrostáticas, interações de van der Waals e efeitos de exclusão de Pauli [50].

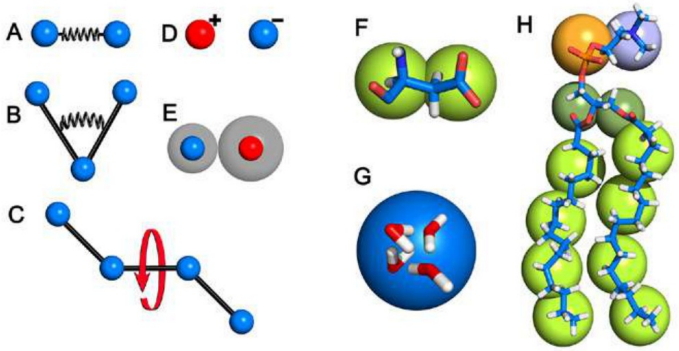

Figura 12 – Um campo de força consiste em contribuições potenciais para: (A) ligações covalentes (descritas por um potencial harmônico), (B) ângulos de valência (potencial harmônico), (C) potenciais de diedros (função cossenoidal), (D) contribuições eletrostáticas (Lei de Coulomb) e (E) forças de van der Waals. Mapeamento quatro-para-um utilizado no campo de força *coarse-grained* Martini (F) um ácido aspártico, (G) um aglomerado de moléculas de água e (H) um lipídio DPPC. Fonte: referência [52]

Por sua versatilidade, a DM permite investigar propriedades de sistemas complexos em múltiplas escalas de tempo e comprimento, além de variar em precisão e velocidade de simulação. Trata-se, portanto, de uma técnica multiescala. Diversos níveis de abstração podem ser adotados em DM (Figura 13), conforme o grau de detalhamento necessário. No modelo *all-atom* (AA), todos os átomos, incluindo hidrogênios, são tratados individualmente. No modelo *united atom* (UA), alguns átomos, como hidrogênios, são agrupados com átomos vizinhos, reduzindo o número de interações e acelerando o cálculo. Já no

modelo *coarse-grained* (CG), grupos de átomos são representados por partículas únicas (*beads*), permitindo simular grandes sistemas como lipídios e polímeros de forma eficiente [52–54].

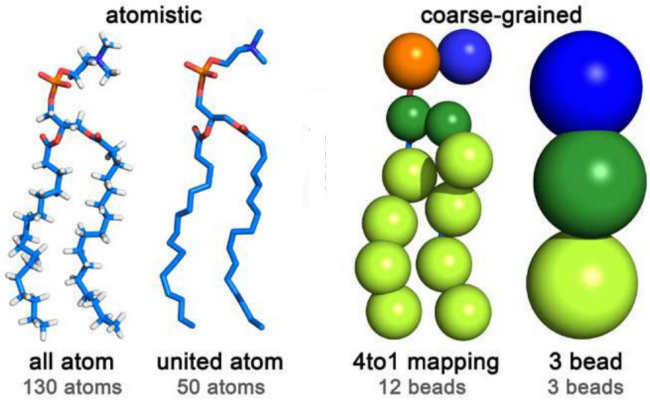

Figura 13 – Níveis de abstração em simulações moleculares. Adaptado da referência [52]

A escolha do nível de abstração depende diretamente do fenômeno estudado e do custo computacional (tempo de simulação) envolvido. Os modelos que fornecem maior detalhamento dos átomos são mais adequados a simulações voltadas para o estudo de fenômenos químicos, e consequentemente demandam maior tempo de simulação. Já modelos em que os átomos são agrupados em *beads*, permitem simular sistemas de grandes dimensões com baixo custo computacional, porém a perda de detalhamento das interações entre átomos torna a técnica mais adequada a estudos de fenômenos físicos. Na escala atômica, são considerados os efeitos quânticos e transferência de carga; em nanoescala, predominam aspectos de nano mecânica e interações fracas, como ligações de hidrogênio e forças de van der Waals; Já no modelo CG, apesar da perda de detalhes estruturais, ganha-se em alcance temporal e espacial [55].

Em artigos e revisões clássicas aplicada a biomoléculas, as simulações de DM em solvente explícito pode simular sistemas com 25.000 até centenas de milhares de átomos, com dimensões entre 75 e 150 Å [51]. Com otimizações computacionais, é possível alcançar sistemas com até 10^6 partículas ou átomos [45, 56]. No entanto, essas simulações ainda representam ordens de grandeza inferiores à escala real, definida pelo número de Avogadro, o que impõe limitações e possíveis artefatos de borda devido à finitude do sistema [57].

Para mitigar artefatos de borda, como a presença de superfícies artificiais, flutuações não realistas de densidade e anisotropias estruturais que podem surgir devido ao tamanho finito do sistema proteína-solvente, o método mais estabelecido e utilizado é a aplicação de condições periódicas de contorno. Sob essas condições, a célula unitária do sistema simulado é replicada infinitamente em todas as direções do espaço, fazendo com que o sistema interaja com imagens de si mesmo em todas as direções (Figura 14). Assim,

qualquer partícula que ultrapasse uma das fronteiras da caixa de simulação reaparece do lado oposto. Essa abordagem visa imitar um ambiente *bulk*, minimizando os efeitos espúrios introduzidos por fronteiras artificiais [45, 51].

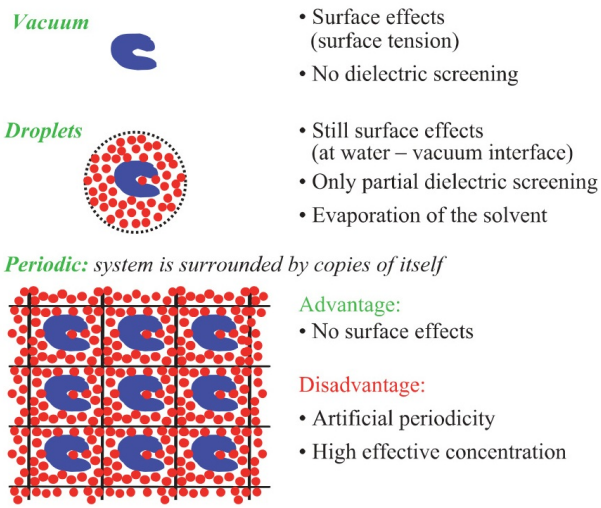

Figura 14 – Condições de contorno espaciais utilizadas em simulações moleculares. Adaptado da referência [45]

Embora eficazes, as condições periódicas de contorno exigem parametrização cuidadosa e análise crítica dos resultados, especialmente em estudos de propriedades sensíveis à topologia e flutuações espaciais do modelo simulado, evitando assim erros sistemáticos nas propriedades dinâmicas e termodinâmicas da configuração analisada [50, 57].

De forma geral, as simulações de dinâmica molecular têm-se consolidado como uma ferramenta essencial na biologia molecular e na química medicinal, com aplicações cada vez mais abrangentes. Essa metodologia se mostra particularmente eficaz na elucidação de mecanismos funcionais de biomoléculas, na identificação de bases estruturais associadas a diversas patologias e no desenho racional e otimização de compostos bioativos, como pequenas moléculas, peptídeos e proteínas. O crescente interesse da comunidade científica por essa abordagem reflete sua versatilidade e potencial, tanto em investigações integradas com dados empíricos quanto em análises puramente computacionais (*in silico*) [50].

3 Objetivos

3.1 Objetivos Gerais

Elucidar computacionalmente os mecanismos moleculares envolvidos na interação entre novos derivados de corróis e o DNA, visando propor modos de interação prováveis e determinar possíveis sítios ou sequências preferenciais de interação.

3.2 Objetivos Específicos

- Obter, por meio de *docking* molecular, complexos prováveis entre os derivados de corróis e segmentos de DNA para serem utilizados como ponto de partida nas simulações de dinâmica molecular *all-atom*.
- Investigar a estabilidade dos complexos derivados de corróis e oligonucleotídios me diante simulação por dinâmica molecular.
- Investigar as alterações estruturais provocadas pela ligação desses compostos à dupla hélice por meio de ferramentas desenvolvidas com o auxílio de inteligência artificial.

4 Metodologia

A metodologia adotada para o desenvolvimento desta pesquisa está estruturada nas seguintes etapas: i) desenho dos ligantes; ii) *docking* molecular; iii) dinâmica molecular e iv) processo de análise dos resultados e automatização. Cada uma dessas etapas será detalhada separadamente, porém foram executadas em sequência na ordem apresentada, uma vez que são interdependentes, com a execução da etapa seguinte fundamentando-se nos resultados obtidos na anterior.

4.1 Etapa 1: Design dos ligantes

A etapa inicial do procedimento experimental é a de design molecular dos ligantes, onde se utilizou o programa de interface WebMO [58], um software de acesso via web gratuito para programas de química computacional que permite configurar, executar e visualizar cálculos químicos de última geração em qualquer computador.

A construção dos modelos tridimensionais dos ligantes MORPCor, PIPCor e PIRCor foi primeiramente realizada de forma manual, considerando apenas as ligações entre os átomos de cada uma das estruturas. Em seguida, foi aplicado um refinamento geométrico por meio das ferramentas disponíveis no software WebMO: a função *Idealized Geometry*, que reorganiza a molécula com base em valores geométricos ideais da química orgânica (como ângulos e comprimentos de ligação típicos), e a função *Mechanics*, que realiza uma minimização de energia considerando interações físicas reais, como repulsões eletrônicas, tensões angulares e impedimentos estéricos. Essa pré-etapa de otimização da estrutura permitiu obter conformações fisicamente plausíveis e energeticamente favoráveis, fundamentais para garantir maior precisão e confiabilidade nos cálculos computacionais subsequentes. Por fim, as estruturas moleculares foram exportadas no formato .pdb, compatível com as etapas posteriores da análise.

Em sequência, os cálculos de derivação de cargas foram realizados utilizando o Gaussian 16 [59], um *software* amplamente difundido na modelagem da estrutura eletrônica e cálculos de mecânica quântica. O programa permite a obtenção confiável de distribuições eletrônicas, a partir das quais são derivados os potenciais eletrostáticos. O programa é acessado por meio do R.E.D. Server (RESP ESP Charge Derive Server) [60]. Essa plataforma é utilizada na geração de cargas parciais do tipo RESP (*Restrained Electrostatic Potential*) e ESP (*Electrostatic Potential*), fundamentais para a parametrização de moléculas em campos de força utilizados em simulações de dinâmica molecular. A plataforma integra o Gaussian 16 para conduzir os cálculos de mecânica quântica necessários à obtenção dessas cargas. Esse procedimento assegura a geração de parâmetros eletrostáticos

consistentes, permitindo a incorporação dos ligantes aos sistemas simulados com maior acurácia e coerência físico-química. As estruturas otimizadas foram salvas no formato .mol2. Este processo foi realizado para cada um dos ligantes individualmente.

4.2 Etapa 2: Docking Molecular

O procedimento de análise do *docking* molecular inicia com o preparo dos arquivos do ligante e da macromolécula (B-DNA).

Iniciando com o arquivo do ligante, que após obter o arquivo .mol2 gerado na plataforma R.E.D. *Server*, deve ser convertido em .pdbqt, pois o formato inicial, apesar de conter dados químicos importantes, não fornece todas as informações requeridas pelo programa de *docking*, como átomos rotacionáveis e torções livres do ligante. Assim, utilizando o programa AutoDock Tools (ADT) [61], que realiza integração direta com o *software* AutoDock-GPU [62], que executa os cálculos de acoplamento molecular e oferece uma interface consolidada para a conversão e parametrização de estruturas moleculares. O ADT permite a conversão de arquivos do tipo .mol2 para o formato .pdbqt, realiza a adição de hidrogênios polares, a atribuição de tipos atômicos específicos do AutoDock e a definição de ligações rotacionáveis nos ligantes. O passo seguinte foi a utilização do programa Autogrid (que integra o pacote AutoDock), executado via terminal para gerar os *maps* de afinidade tridimensionais entre a macromolécula e cada um dos ligantes individualmente. Esta etapa permite que o processo de *docking* avalie diferentes poses do ligante com base em um campo pré-calculado de interações, otimizando o desempenho computacional e a precisão dos resultados.

Por fim, o programa AutoDock-GPU realizou a execução das simulações de *docking* propriamente ditas, utilizando o modelo de receptor rígido, sendo modelo com menor custo computacional e o *software* mais adequado na amostragem de interações do tipo intercalação com o DNA. Essa abordagem permitiu a identificação de clusters conformacionais energeticamente favoráveis, representando as possíveis poses de ligação mais estáveis entre os ligantes e o receptor [61].

Para a execução do AutoDock-GPU utilizamos o Google Colab [63], um ambiente de *notebooks* Jupyter sem servidor. No Google Colab foi realizado o *docking* molecular a partir dos arquivos .pdbqt do ligante e do receptor previamente preparados, explorando diversas orientações, conformações e posições do ligante nas áreas de interação do receptor. Como resultado, o programa gerou 100 conformações entre o B-DNA e cada um dos três ligantes. A cada análise, o *software* agrupou as posições conforme as similaridades estruturais que variaram entre intercalação, sulco e interação híbrida (entre sulco + intercalação) e valores de energia livre de ligação (ΔG) para cada conformação, classificando as interações dos complexos formados em ordem decrescente de estabilidade. Além disso,

o programa fornece uma visualização gráfica dos *scores* de energia, permitindo comparar as diferentes conformações adotadas pelo complexo ligante-DNA.

A visualização e análise dos resultados do *docking* foram realizadas no AutoDockTools, que providenciou os perfis de agrupamento que permitem a inspeção gráfica dos complexos formados, a identificação dos *clusters* conformacionais e a avaliação das energias de ligação estimadas para cada pose gerada. Com o auxílio desse *software*, foi possível selecionar, para cada ligante, a conformação com menor energia livre de ligação (ΔG), a qual foi utilizada posteriormente como estrutura de partida para as simulações de dinâmica molecular, onde será avaliada a estabilidade do complexo DNA-ligante em condições simuladas de ambiente fisiológico.

4.3 Etapa 3: Dinâmica Molecular

O processo de dinâmica molecular se inicia com um conjunto de ajustes e correções dos arquivos que compõem o sistema simulado para cada uma das três moléculas. Esses ajustes possibilitam a integração adequada do ligante ao sistema, viabilizando as etapas de minimização de energia, equilíbrio e dinâmica molecular.

Primeiramente, utilizando o programa AutoDock Tools (ADT), foi selecionado o *cluster* de menor energia livre (ΔG), sendo essa a forma de interação mais estável entre ligante e macromolécula. Em seguida, o complexo foi exportado no formato .pdb.

A primeira correção aplicada foi a correção dos hidrogênios do ligante. Para esta etapa, empregou-se o programa ADT para a adição de hidrogênios em toda a estrutura, seguida da contagem manual dos átomos de hidrogênio na molécula, utilizando o programa VMD [64] para auxiliar na inspeção tridimensional. Com base nessa análise, procedeu-se à exclusão de hidrogênios excedentes no arquivo versão .txt, garantindo que a estrutura estivesse correta para ser simulada.

Posteriormente utilizou-se o ACPYPE [65] (gera os parâmetros topológicos do ligante e os torna compatíveis com o pacote GROMACS [66]) para obter os tipos atômicos que foram em seguida incorporados ao campo de força AMBER ff14SB [67], assegurando consistência entre os parâmetros do ligante e os demais componentes do sistema.

Foram empregadas correções finais no arquivo .itp do ligante, mantendo apenas as seções necessárias para a simulação e o registro do ligante como uma nova molécula (MORPCor, PIRCor ou PIPCor) e incluídas no arquivo de topologia global (topol.top), juntamente com a molécula de DNA.

Com as estruturas devidamente ajustadas, iniciou-se a construção do sistema para o processo de dinâmica molecular realizado com o pacote GROMACS. Esse processo seguiu o seguinte fluxo de etapas: i) Minimização de energia, que garante maior estabilidade à estrutura inicial do sistema, evitando a ocorrência de impedimento estérico e o colapso do sistema no início da simulação; ii) Solvatação do sistema, que consiste na adição

de moléculas de água (modelo padrão do campo de força, o TIP3P), de contra-íons que neutralizam as cargas do sistema e, por fim, íons de Na^+ e Cl^-, inseridos em concentração de 0,15 M, resultando em um sistema que imita as condições fisiológicas do organismo; iii) Nova minimização de energia do sistema, para evitar impedimentos estéricos, aumento da energia potencial ou distorções irreais decorrentes da interação entre os átomos da etapa de solvatação com o complexo DNA-ligante; iv) Termalização do sistema, realizada de forma gradual, com o aumento crescente da temperatura, iniciando em 250 K até atingir a temperatura de 310 K. Esse processo gradual permite ao sistema atingir as condições ideais de temperatura, pressão e densidade, mantendo a estabilidade sem prejudicar as interações atômicas que ocorrem posteriormente na dinâmica molecular. v) Execução da simulação de dinâmica molecular do sistema em 250 nanosegundos, sem replicatas. Para fins de garantir maior precisão e confiabilidade dos resultados, realizou-se posteriormente a simulação do sistema somente com o B-DNA (branco), sem a presença de nenhum dos ligantes.

Ao fim do processo de simulação, foram aplicadas correções de periodicidade à trajetória e às coordenadas. Esta etapa corrige deformações do sistema, permitindo uma análise mais acurada da interação entre o DNA e o ligante. Este processo gerou os arquivos da trajetória final (traj.xtc), truncada para análise a partir de 200 nanosegundos, de modo a excluir a fase inicial de ajuste do sistema e garantir que apenas a região equilibrada da trajetória fosse utilizada e a configuração correspondente à trajetória (conf.gro) que são os pilares da análise dos efeitos provenientes da interação entre o DNA e o ligante.

4.4 Etapa 4: Processo de análise dos resultados e automatização

Para a análise estrutural dos parâmetros conformacionais do DNA (*Rise*, *Twist* e *Roll*), foi desenvolvido um código de programação em Python [68], com o auxílio de ferramentas de inteligência artificial (IA), mais especificamente o ChatGPT (OpenAI) [69] e o DeepSeek [70]. Essas plataformas foram utilizadas na etapa de modelagem e refinamento dos *scripts*, auxiliando na geração e correção dos comandos de programação. A literatura embasa a ampla utilização de IA na tarefa de geração de código, destacando o papel da interação humano-IA como estratégias para aprimorar a qualidade do código produzido [71].

Tendo o Google Colab como ambiente de execução do código (*notebook*), programas de diferentes funções foram empregados, como as bibliotecas MDAnalysis [72, 73] e PyTorch Geometric [74] para o processamento e tratamento dos dados derivados das simulações.

Para obtenção dos parâmetros conformacionais, foram utilizados os arquivos de coordenada inicial (conf.gro), que fornecem a topologia de referência do sistema, e o de trajetória (traj.xtc), que descreve a evolução temporal das posições atômicas. A partir desses arquivos, o código realiza a leitura quadro a quadro da simulação, extraindo os

parâmetros geométricos de interesse e comparando a valores experimentais da literatura para o DNA canônico.

A realização dos cálculos dos parâmetros estruturais baseou-se na definição clássica de cada um, sendo *Rise*: a distância ao longo do eixo helicoidal entre pares de bases consecutivos; *Twist*: ângulo de rotação entre pares de bases adjacentes; *Roll*: ângulo de inclinação relativo entre as bases. Esses valores são computados por meio da construção de vetores normais e eixos principais de inércia das bases, obtidos a partir das coordenadas atômicas em cada *frame*. Em seguida, o código gera estatísticas descritivas (médias, desvios padrão e distribuições) e projeta gráficos que permitem a visualização da variação conformacional ao longo do tempo da simulação.

Por fim, o *script* implementa uma análise de transição conformacional global, identificando possíveis transições entre formas canônicas A ou B-DNA (a forma Z não foi detectada), distorções locais, a partir da evolução conjunta dos parâmetros *Rise*, *Twist* e *Roll*. Os resultados são exportados em forma de laudo para posterior interpretação.

Além das análises conformacionais do DNA, avaliou-se também a estabilidade estrutural ao longo da simulação, através da ferramenta do GROMACS, o *Root Mean Square Deviation* (RMSD) onde se obtêm as coordenadas do DNA em relação à estrutura de referência inicial. Esse processo permite verificar se o DNA manteve a estabilidade conformacional durante a simulação e verificar se ocorreram eventuais mudanças estruturais significativas. O cálculo neste método é feito ao selecionar a região correspondente ao DNA, obtendo a variação estrutural em relação à macromolécula em função do tempo durante a simulação. Posteriormente, realizou-se a inspeção gráfica do desvio quadrático médio ao longo do tempo de simulação, com visualização gráfica do programa XMGrace.

Em complemento às investigações conformacionais e de integridade da estrutura, analisou-se a energia livre de interação DNA-ligante, buscando elucidar detalhadamente os fatores energéticos responsáveis pela estabilidade molecular ou afinidade de ligação. A estimativa é realizada por meio do método *Molecular Mechanics/PoissonBoltzmann Surface Area* (MM/PBSA), por meio do programa gmx_MMPBSA [75]. Esse método oferece um equilíbrio entre custo computacional e acurácia, permitindo avaliar não apenas o valor total da energia livre de ligação, mas também a contribuição de diferentes componentes energéticos [76].

Neste método, a energia livre de interação (ΔG_{int}) foi calculada a partir da diferença entre as energias médias do complexo, do receptor e do ligante, extraídas das trajetórias de dinâmica molecular. Conforme o formalismo do MM-PBSA, a ΔG_{int} é calculada pela relação demonstrada na equação (4.1):

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \tag{4.1}$$

onde ΔH corresponde à variação de entalpia (soma das contribuições em fase gasosa e da energia de solvatação), enquanto TΔS representa a contribuição entrópica associada à

formação do complexo

A decomposição dos termos energéticos realizada pelo programa permite quantificar a afinidade global do ligante pelo DNA e também identificar quais forças são predominantes na estabilização do complexo DNA-ligante. Cada um desses componentes energéticos (eletrostático, de van der Waals, polar e não polar de solvatação) descreve detalhes de estabilidade, conforme a Tabela 2, e fornece uma visão mais esclarecida de qual dos ligantes (MORPCor, PIRCor e PIPCor) apresenta maior afinidade com a biomolécula.

Tabela 2 – Componentes energéticos fornecidos pelo método MM-PBSA e suas interpretações no contexto DNA-ligante.

Ligação	**Definição**	**Importância para o complexo DNA-ligante**
VDWAALS	Interações de van der Waals (forças dispersivas e repulsivas de curto alcance).	Relaciona-se ao empacotamento hidrofóbico e à complementaridade espacial entre o ligante e o DNA.
EEL	Energia eletrostática em fase gasosa (interações coulombianas diretas).	Importante para interações envolvendo o esqueleto fosfato carregado negativamente do DNA e grupos carregados do ligante.
EGB	Energia de solvatação polar, calculada pelo modelo Generalized Born (GB).	Representa o efeito de blindagem eletrostática do solvente (água), que modula as interações de carga.
ESURF	Energia de solvatação não polar, estimada a partir da área de superfície acessível ao solvente (SASA).	Relaciona-se ao efeito hidrofóbico, importante para o soterramento de regiões apolares na formação do complexo.
GGAS	Energia total em fase gasosa (soma de EEL + VDWAALS).	Descreve a contribuição direta das interações DNA-ligante sem considerar solvente.
GSOLV	Energia total de solvatação (soma de EGB + ESURF).	Mostra o efeito combinado do solvente sobre a estabilidade do complexo.

5 Resultados e Discussão

5.1 Resultados Análise de Docking Molecular

As simulações de *docking* revelaram um padrão preferencial de interação dos corróis com o DNA, caracterizado por um modo híbrido, no qual os ligantes interagem tanto com o sulco quanto com os pares de bases nitrogenadas. Esse tipo de arranjo sugere que a afinidade dos ligantes não se restringe a uma região específica da dupla-hélice, mas envolve múltiplos pontos de contato, fornecendo ao complexo maior estabilidade e eficiência na ancoragem do ligante.

Ao analisar os resultados dispostos na Tabela 3 e Figura 15, observa-se que o ligante PirCor apresentou as energias de ligação mais favoráveis, indicando maior estabilidade no complexo formado. Esse desempenho pode ser atribuído aos átomos presentes na funcionalização da molécula, que conferem maior capacidade de acomodação entre os pares de bases e no sulco menor. Em seguida, o MorpCor exibiu preferência pela conformação intercalante, ainda que, conformações híbridas tenham demonstrado estabilidade considerável. Nesse caso, nota-se que a porção morfolina tende a se intercalar no DNA, enquanto o núcleo do corról ocupa preferencialmente o sulco menor. Por fim, o PipCor apresentou preferência e estabilidade considerável na conformação híbrida.

De forma geral, todos os ligantes apresentaram tendência de interagir de forma híbrida com o DNA. Essa plasticidade conformacional é extremamente relevante quando extrapolada ao nível de potenciais aplicações farmacológicas, uma vez que moléculas capazes de interagir de múltiplas formas tendem a apresentar maior estabilidade nos complexos biomoleculares e maior capacidade de modular processos biológicos essenciais [77, 78].

Tabela 3 – Agrupamento das configurações mais representativas, suas respectivas energias médias de ligação ($\Delta G_{\text{ligação}}$) e modos de interação para os sistemas estudados.

Ligante	**Cluster**	**N° de Configurações**	$\Delta G_{\textbf{ligação}}$ **(kJ.mol^{-1})**	**Modo de Interação**
MorpCor	1	90	-42,2	Intercalação + Sulco
	2	6	-42,0	Intercalação + Sulco
	3	4	-41,0	Sulco
PipCor	1	95	-41,0	Intercalação + Sulco
	2	5	-41,0	Intercalação + Sulco
PirCor	1	35	-44,0	Intercalação + Sulco
	2	62	-43,5	Intercalação + Sulco
	3	3	-41,0	Sulco

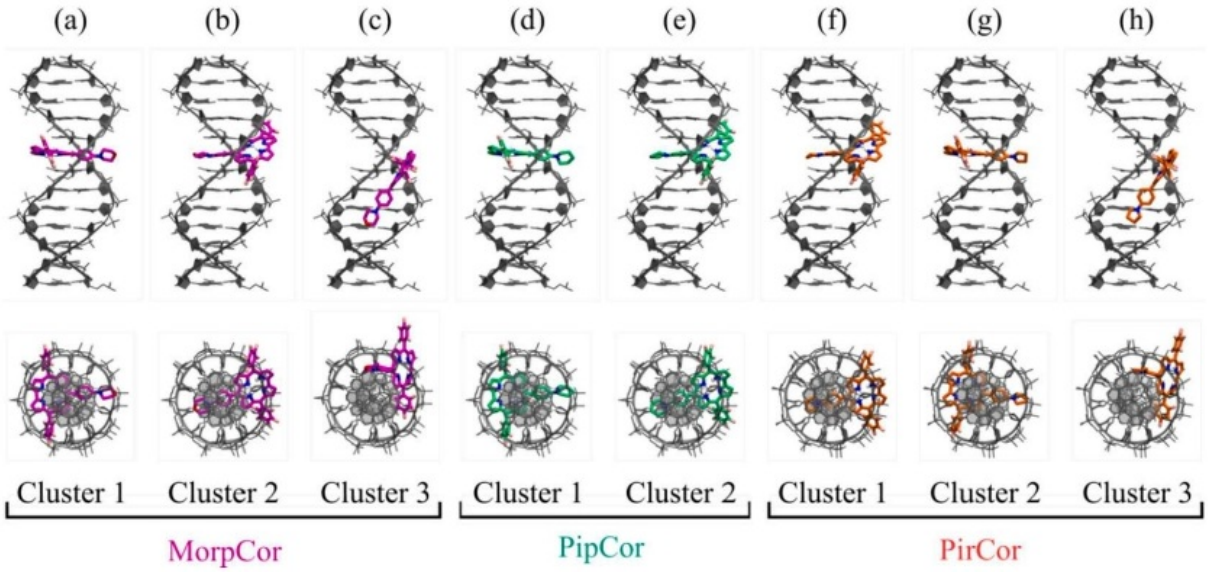

Figura 15 – Conformações mais favoráveis do DNA com os ligantes de MorpCor (a-c), PipCor (d-e) e PirCor (f-h) com DNA, respectivamente. Fonte: referência [12]

5.2 Resultados Dinâmica Molecular

Os resultados obtidos a partir das simulações de dinâmica molecular foram sistematicamente categorizados nas seguintes abordagens complementares: i) avaliação da estabilidade conformacional dos sistemas durante a trajetória (RMSD); ii) caracterização das distorções do DNA induzidas pelos ligantes, por meio da ferramenta automatizada apresentada na Seção 4; iii) avaliação de estabilidade da conformação de partida do DNA; iv) avaliação da evolução dos sistemas simulados ao longo da trajetória; v) análise da decomposição energética associada às interações moleculares entre o DNA e os ligantes (MM/PBSA); vi) análise das ligações de hidrogênios entre os componentes dos sistemas e vii) comparação dos resultados teóricos obtidos com dados experimentais da literatura.

5.2.1 Estabilidade da estrutura do DNA

Para avaliar a estabilidade global do DNA, monitoramos o desvio quadrático médio (RMSD) ao longo da trajetória, obtendo informações que descrevem a estabilidade estrutural e a flexibilidade conformacional dos sistemas durante a simulação. Ao interpretar os dados de RMSD, deve-se ter estabelecido que flutuações dos valores não devem ser interpretadas de forma isolada como indicativo de instabilidade, uma vez que esta análise se fundamenta na estabilidade temporal; logo, se o RMSD apresenta um *plateau* estável, mesmo em níveis relativamente altos de energia, isso pode indicar que ocorreu a adaptação do sistema a uma nova conformação mais energeticamente favorável e não necessariamente uma desorganização estrutural.

Conforme demonstra a Figura 16, que apresenta a comparação dos valores de RMSD obtidos para os complexos MORPCor-DNA, PIPCor-DNA e PIRCor-DNA ao longo da simulação de dinâmica molecular, observamos que, de modo geral, quando comparados ao controle (simulação sem ligante), todos os sistemas demonstraram estabilidade estrutural, sem indícios de desvios abruptos que caracterizam a perda da conformação nativa da dupla-hélice, demonstrando que há um processo intrinseco de manutenção da estrutura global.

O complexo PIPCor-DNA apresentou o menor valor médio de RMSD, indicando uma estrutura altamente estável. Essa estabilidade sugere que a interação do ligante com o DNA ocorre sem perturbar substancialmente o empacotamento helicoidal, o que indica que a interação DNA-ligante ocorre de forma não destrutiva em relação à dupla hélice.

Em comparação, o complexo MORPCor-DNA apresentou flutuações nos valores de RMSD, indicando maior flexibilidade estrutural. Ainda assim, a variação observada manteve-se em um intervalo estável, refletindo flutuações locais moderadas, possivelmente associadas a ajustes conformacionais nas regiões de contato entre macromolécula e ligante.

Por fim, complexo PIRCor-DNA apresentou o maior valor médio de RMSD, indicando maior variação estrutural ao longo da simulação. Esse comportamento reflete um nível energético mais elevado em relação ao controle, sugerindo que o DNA passou por uma reorganização conformacional para preservar sua estrutura global diante da presença do ligante. A estabilização observada nas etapas finais indica que o sistema alcançou um novo estado conformacional estável, compatível com uma adaptação da hélice induzida pela interação com o PIRCor.

De forma geral, a magnitude relativa entre os sistemas evidencia diferentes graus de flexibilidade estrutural. Os valores mais elevados de RMSD indicam principalmente a ocorrência de adaptabilidade do oligonucleotídeo, demonstrando a capacidade de explorar diversas conformações sem perder a estabilidade global. Assim, conforme inicialmente estabelecido, flutuações consideráveis no RMSD, desde que acompanhadas de um *plateau* consistente, não indicam instabilidade do complexo, mas sim a dinâmica intrínseca do sistema, refletindo ajustes conformacionais que reestabelecem a estabilidade da estrutura ao receber o ligante.

5.2.2 Distorção Conformacional e Balanço Helicoidal

Têm-se estabelecido na literatura que a estrutura helicoidal do DNA se mantém devido ao delicado balanço entre translações e rotações sucessivas dos pares de bases, para modular a resposta conformacional do oligonucleotídeo frente a perturbações externas (como a aproximação de ligantes ou proteínas). Dentre os parâmetros que descrevem a geometria local do DNA (Seção 2), o *rise, roll* e *twist* exercem papel central na manutenção do balanço helicoidal, determinando o grau de empilhamento, o enrolamento e a

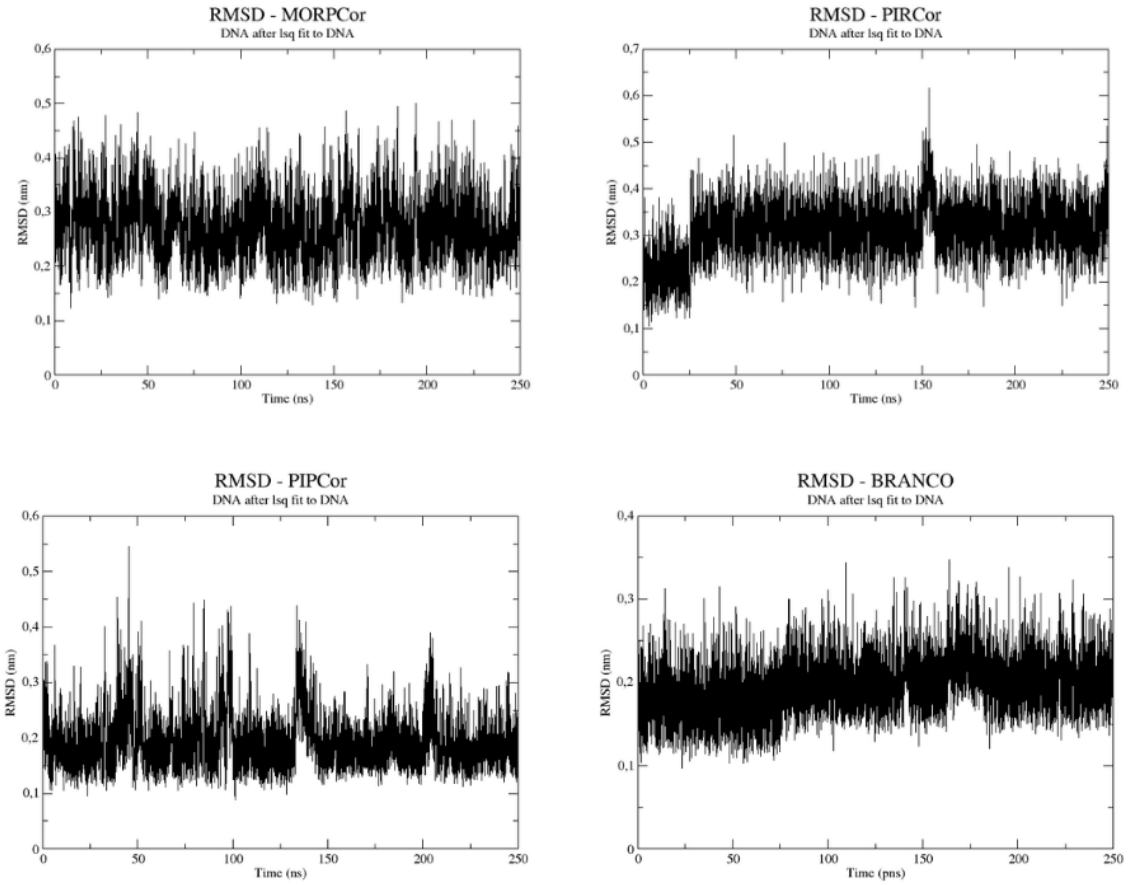

Figura 16 – Complexos MORPCor-DNA, PIPCor-DNA, PIRCor-DNA e branco ao longo da simulação de dinâmica molecular. Gráficos de RMSD gerado com Xmgrace [79]

curvatura da dupla-hélice. [80, 81]

A correlação entre esses parâmetros ocorre de forma compensatória ou individualmente. Os parâmetros *twist* e *roll* apresentam uma correlação inversamente proporcional: o aumento do *roll* tende a ser acompanhado de uma diminuição do *twist* e vice-versa, refletindo um mecanismo de compensação geométrica que preserva a continuidade da hélice. [80, 82]

O *rise*, por sua vez, ao medir a distância axial entre pares de bases consecutivos, apresenta menor variabilidade e correlação com os demais parâmetros estruturais, funcionando como um eixo rígido que sustenta o empilhamento π-π entre as bases. Suas flutuações são geralmente discretas, ocorrendo normalmente em casos de deformação localizada, como intercalação ou alargamento do sulco, onde o *rise* tende a aumentar para acomodar o ligante entre os pares de bases. [11, 81]

Esses três parâmetros são essenciais para a manutenção do balanço helicoidal: um regime dinâmico entre deformações angulares e translacionais que permite ao DNA ajustar-

se mecanica e compensatoriamente, sem comprometer a estabilidade global e evitar o colapso estrutural frente a interações exógenas.

Assim, com o objetivo de quantificar as deformações conformacionais induzidas pela presença dos ligantes, foram utilizados como referência comparativa os parâmetros estruturais *rise*, *twist* e *roll* do B-DNA cristalino descritos por Drew et al. [11]. A análise foi conduzida em uma ferramenta desenvolvida em Python, capaz de calcular automaticamente esses parâmetros (método detalhado na Seção 4), o que confere maior precisão e reprodutibilidade aos resultados de distorção conformacional.

5.2.2.1 Complexo DNA-MORPCor:

Considerando os dados apresentados na Tabela 4 e na Figura 17, observa-se, pela distribuição dos histogramas, que, no complexo DNA-MORPCor, a conformação permaneceu estruturalmente conservada, com valores médios de *rise*, *twist* e *roll* próximos aos parâmetros do B-DNA canônico (Tabela 1). Os valores conformacionais obtidos evidenciam a ocorrência do balanço helicoidal compensatório entre *twist* e *roll*: nas regiões em que a diminuição de *roll* foi mais acentuada, observou-se um aumento correspondente nos valores de *twist*.

Também foi observada flutuação nos valores de *rise* na região do *gap* (par $5 \rightarrow 6$) e em seus arredores, indicando que a inserção do ligante promove distensão axial local. De modo geral, as alterações estruturais são restritas e localizadas, não comprometendo o empacotamento global da dupla hélice.

A baixa variabilidade em relação ao padrão canônico reforça o caráter periférico da interação do MORPCor, cuja geometria eletrônica favorece o empilhamento parcial com as bases nitrogenadas, sem promover uma intercalação profunda. Esse comportamento é consistente com observações clássicas de distorções helicoidais suaves em complexos entre DNA e pequenas moléculas aromáticas [80, 83].

5.2.2.2 Complexo DNA-PIPCor:

Analisando os dados apresentados na Tabela 5 e na Figura 18, observa-se que o complexo DNA-PIPCor manteve a estrutura helicoidal global, de forma semelhante ao observado para o complexo DNA-MORPCor. A principal diferença entre os sistemas está no aumento axial acentuado entre os pares de bases localizados na região do *gap* (pares $5 \rightarrow 6$), decorrente do alongamento local da hélice.

O valor médio de *twist* apresentou redução sistemática em relação ao parâmetro canônico, caracterizando um desenrolamento helicoidal compensatório, fenômeno termodinamicamente esperado quando ocorre o alongamento de *rise* [81]. Esse processo é acompanhado por um aumento compensatório de *roll*, refletindo o balanço helicoidal entre os parâmetros conformacionais: a intercalação local amplia o espaçamento axial (*rise*), o

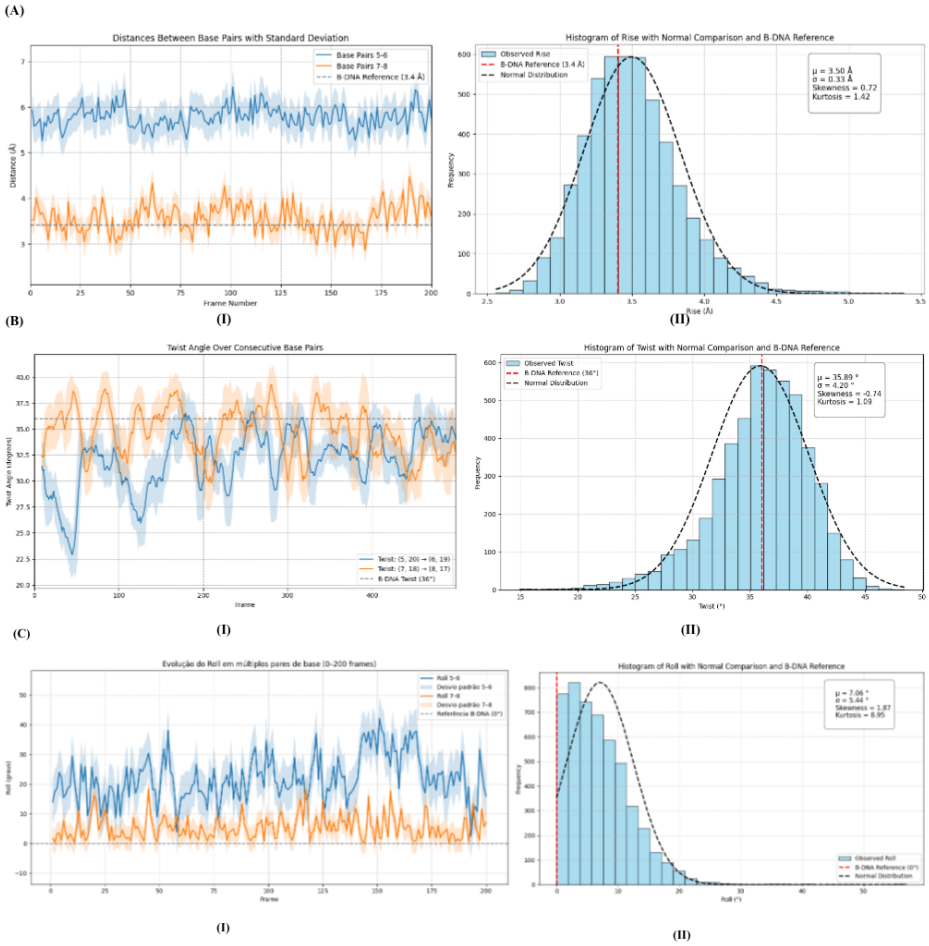

Figura 17 – (A) *Rise*, (I) *rise* em função do tempo e (II) distribuição estatística associada; (B) *Twist*, (I) *twist* em função do tempo e (II) distribuição estatística associada; (C) *Roll*, (I) *roll* em função do tempo e (II) distribuição estatística associada.

que é compensado por um relaxamento rotacional (*twist*) e uma curvatura suave (*roll*), preservando a integridade global da dupla hélice.

5.2.2.3 Complexo DNA-PIRCor:

Analisando os dados apresentados na Tabela 6 e na Figura 19, observa-se, pelas distribuições dos histogramas, que o complexo DNA-PIRCor exibiu as maiores distorções estruturais entre os sistemas estudados, evidenciando um perfil de interação mais intenso entre o DNA e o ligante.

As proporções observadas entre distensão axial e desenrolamento helicoidal, compensadas por um aumento de curvatura local, indicam que o ligante promoveu a intercalação parcial entre os pares de bases na região do *gap* (par 5 → 6), acompanhada de interações significativas nos sulcos. A redução acentuada do *twist* demonstra que o ligante induziu

Tabela 4 – Valores médios e desvios-padrão dos parâmetros conformacionais *Rise* (Å), *Twist* (°) e *Roll* (°) entre pares de bases do DNA, para o ligante MORPCor.

Pares de bases	**Rise (Å)**	**Twist (°)**	**Roll (°)**
1 → 2	3,500 ± 0,332	35,89 ± 4,20	7,06 ± 5,44
2 → 3	3,383 ± 0,258	34,41 ± 3,26	5,88 ± 4,47
3 → 4	3,966 ± 0,300	34,30 ± 4,40	6,72 ± 5,30
4 → 5	4,148 ± 0,261	28,79 ± 3,27	12,76 ± 9,18
5 → 6	5,509 ± 0,379	34,78 ± 4,24	17,72 ± 9,50
6 → 7	3,926 ± 0,282	27,97 ± 3,69	7,68 ± 5,91
7 → 8	3,573 ± 0,296	35,13 ± 3,44	5,36 ± 4,24
8 → 9	3,519 ± 0,277	35,31 ± 3,20	6,41 ± 4,66
9 → 10	3,903 ± 0,289	35,39 ± 4,07	6,63 ± 4,89
10 → 11	3,426 ± 0,251	33,58 ± 3,24	7,15 ± 4,88
11 → 12	3,494 ± 0,292	36,26 ± 3,83	–
Média global	**3,50 ± 0,33**	**33,80 ± 3,98**	**8,74 ± 6,05**

Nota: O *gap* artificial localizado entre os pares 5→6 indica o sítio de intercalação do ligante na dupla-hélice do oligonucleotídeo.

Tabela 5 – Valores médios e desvios-padrão dos parâmetros conformacionais *Rise* (Å), *Twist* (°) e *Roll* (°) entre pares de bases do DNA, para o ligante PIPCor.

Par de bases	***Rise* (Å)**	***Twist* (°)**	***Roll* (°)**
1 → 2	3,45 ± 0,29	36,58 ± 3,72	7,22 ± 4,75
2 → 3	3,44 ± 0,24	33,34 ± 3,17	6,64 ± 5,17
3 → 4	4,10 ± 0,27	34,69 ± 3,90	7,32 ± 5,31
4 → 5	4,21 ± 0,18	24,12 ± 2,95	10,07 ± 6,69
5 → 6	5,88 ± 0,39	33,65 ± 3,64	7,75 ± 5,76
6 → 7	4,03 ± 0,28	28,69 ± 3,13	6,44 ± 5,08
7 → 8	3,53 ± 0,29	34,77 ± 3,02	5,60 ± 4,14
8 → 9	3,59 ± 0,27	34,85 ± 3,34	6,59 ± 4,93
9 → 10	3,91 ± 0,29	35,51 ± 3,95	6,43 ± 4,80
10 → 11	3,43 ± 0,25	33,38 ± 3,23	7,17 ± 5,00
11 → 12	3,53 ± 0,31	35,72 ± 4,10	—
Média global	**3,92 ± 0,28**	**32,85 ± 3,46**	**7,12 ± 5,28**

Nota: O *gap* artificial localizado entre os pares 5→6 indica o sítio de intercalação do ligante na dupla-hélice do oligonucleotídeo.

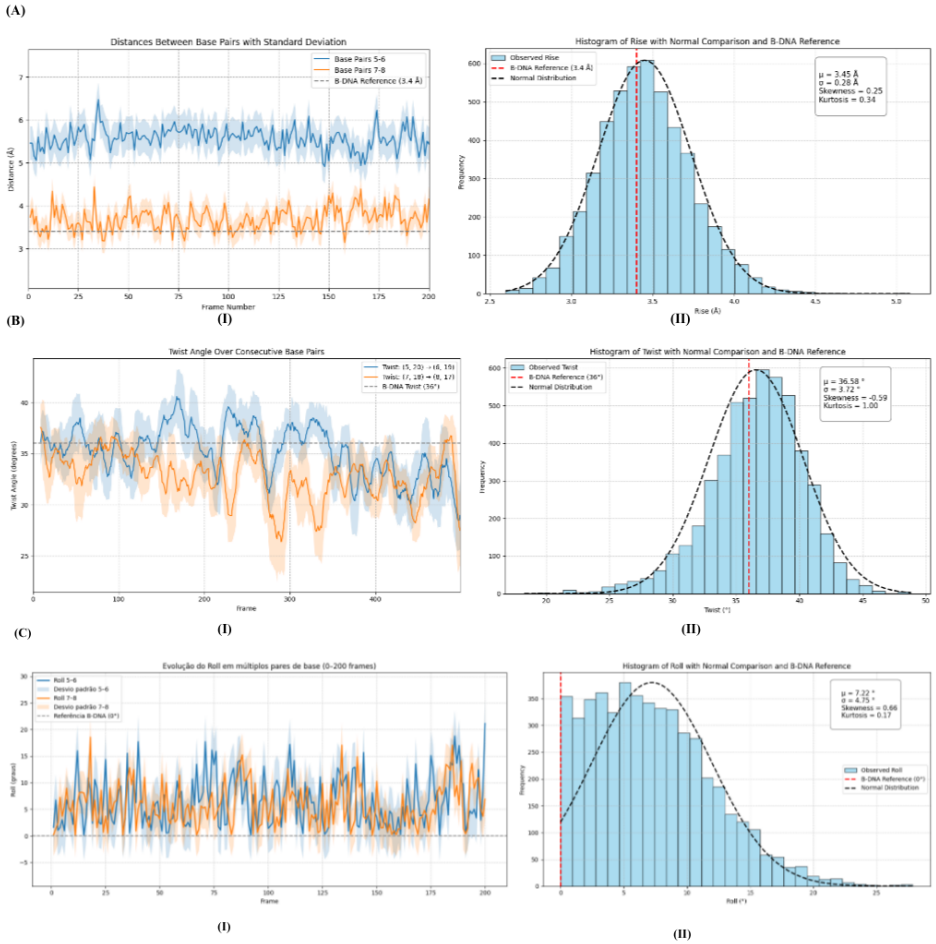

Figura 18 – (A) *Rise*, (I) *rise* em função do tempo e (II) distribuição estatística associada; (B) *Twist*, (I) *twist* em função do tempo e (II) distribuição estatística associada; (C) *Roll*, (I) *roll* em função do tempo e (II) distribuição estatística associada.

um desenrolamento helicoidal pronunciado, compensado por curvaturas abruptas (*roll*) nas regiões próximas ao ponto de ancoragem.

A correlação inversa entre *twist* e *roll* explica a coexistência de ângulos de rotação reduzidos com curvaturas elevadas, configurando um mecanismo de acomodação geométrica que favorece a inserção do ligante entre as bases adjacentes. Tais distorções, embora mais intensas, não indicam instabilidade, mas sim uma adaptação conformacional do DNA que maximiza as interações de empilhamento e dispersão [81, 83].

5.2.3 Transições Estruturais

Conforme discutido na Seção 2, as formas canônicas do DNA são sensíveis às condições físico-químicas e às interações intermoleculares. A presença de ligantes exógenos pode induzir transições conformacionais na dupla hélice, particularmente quando promovem

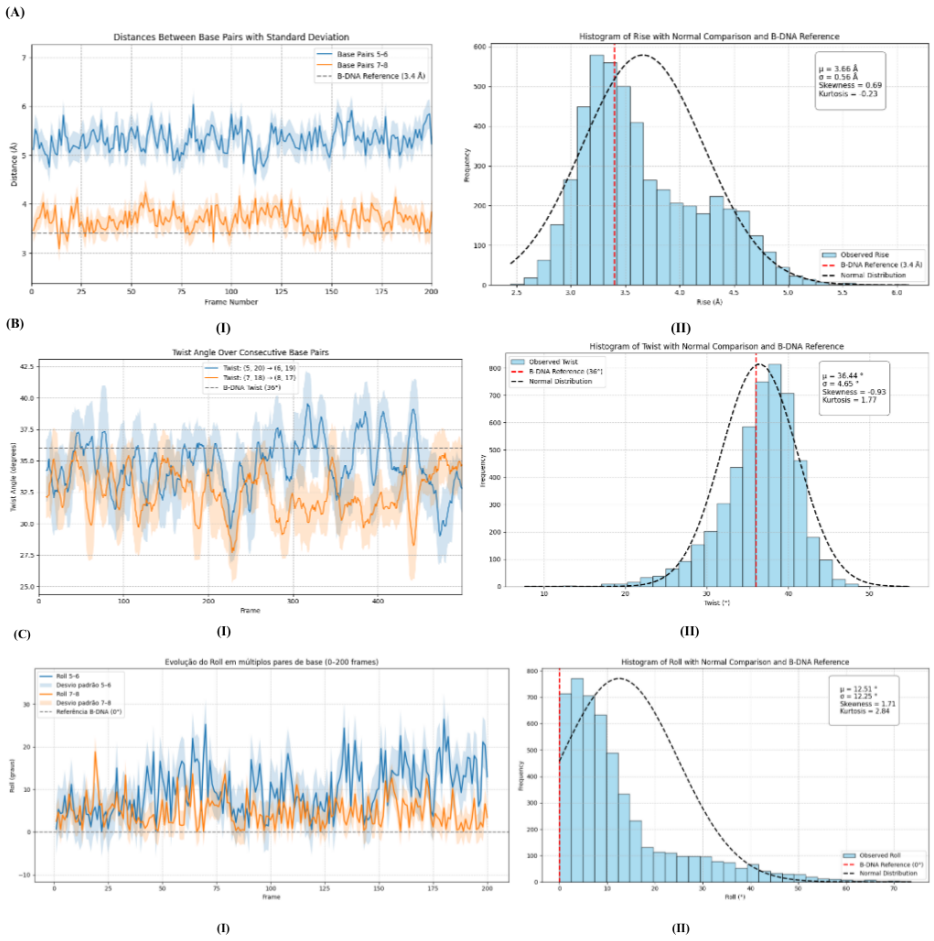

Figura 19 – (A) *Rise*, (I) *rise* em função do tempo e (II) distribuição estatística associada; (B) *Twist*, (I) *twist* em função do tempo e (II) distribuição estatística associada; (C) *Roll*, (I) *roll* em função do tempo e (II) distribuição estatística associada.

intercalação entre pares de bases, ligação aos sulcos ou complexação com grupos fosfato. Essas interações podem resultar em desidratação local, estresse estérico e alterações no empilhamento das bases, bem como em modificações nos parâmetros angulares da hélice, favorecendo a adoção de características estruturais típicas da forma A-DNA.

A análise qualitativa da sobreposição dos *frames* extraídos ao longo da trajetória da simulação (Figura 20) indica que, embora os ligantes provoquem distorções nos parâmetros conformacionais característicos do B-DNA, a hélice manteve, de forma global, sua conformação B original durante toda a simulação. Essa conclusão é sustentada pela preservação contínua do eixo helicoidal e pela ausência de compactação sistemática da dupla hélice, típica de uma transição para A-DNA.

As variações observadas nos parâmetros estruturais permanecem dentro dos intervalos esperados para B-DNA (vide Tabela 1), sugerindo que as deformações são locais e

Tabela 6 – Valores médios e desvios-padrão dos parâmetros conformacionais *Rise* (Å), *Twist* (°) e *Roll* (°) entre pares de bases do DNA, para o ligante PIRCor.

Par de bases	***Rise* (Å)**	***Twist* (°)**	***Roll* (°)**
$1 \rightarrow 2$	3,66 ± 0,56	36,44 ± 4,65	12,51 ± 12,25
$2 \rightarrow 3$	3,64 ± 0,28	31,37 ± 3,34	7,66 ± 6,05
$3 \rightarrow 4$	4,38 ± 0,24	29,13 ± 3,53	13,83 ± 7,54
$4 \rightarrow 5$	4,15 ± 0,22	23,56 ± 2,54	15,25 ± 6,79
$5 \rightarrow 6$	5,33 ± 0,30	34,60 ± 3,55	9,74 ± 6,16
$6 \rightarrow 7$	4,02 ± 0,23	26,34 ± 3,16	4,81 ± 3,62
$7 \rightarrow 8$	3,68 ± 0,25	33,10 ± 3,11	5,36 ± 4,14
$8 \rightarrow 9$	3,60 ± 0,25	34,99 ± 3,34	6,48 ± 4,77
$9 \rightarrow 10$	3,87 ± 0,28	36,14 ± 3,82	6,33 ± 4,64
$10 \rightarrow 11$	3,44 ± 0,26	33,02 ± 3,35	9,80 ± 12,28
$11 \rightarrow 12$	3,63 ± 0,54	35,47 ± 5,21	—
Média global	**3,85 ± 0,32**	**32,29 ± 3,73**	**9,38 ± 7,42**

Nota: O *gap* artificial localizado entre os pares 5→6 indica o sítio de intercalação do ligante na dupla-hélice do oligonucleotídeo.

reversíveis, sem afetar o empacotamento global das bases.

Em casos clássicos de transição B→A, seriam esperadas reduções significativas do *rise*, aumento do *roll* e diminuição do *twist* médio, acompanhadas de distorções helicoidais [11, 42]. Tais padrões não foram observados, indicando que, embora os ligantes promovam ajustes conformacionais, o DNA preserva sua organização helicoidal, acomodando-os de forma elástica, sem perda de estabilidade global.

Esse comportamento é consistente com o modelo de deformabilidade intrínseca do DNA, no qual parâmetros estruturais exibem correlações acopladas que permitem adaptações locais sem comprometer a topologia da hélice [44, 82], corroborando o esperado, uma vez que alterações globais geralmente requerem condições específicas, raramente presentes em meio fisiológico.

5.2.4 Evolução Estrutural dos Complexos

Através dos *snapshots* dos sistemas simulados (Figura 21) é possível observar a evolução estrutural dos complexos DNA-corrol ao longo das simulações de DM, comparando as conformações iniciais (in) e finais (fin). Os modelos correspondem, respectivamente, aos sistemas (A) DNA-MORPCor, (B) DNA-PIPCor e (C) DNA-PIRCor. Essa abordagem qualitativa e visual permite avaliar, de modo integrado, o impacto conformacional promovido por cada ligante sobre a arquitetura helicoidal do DNA, complementando as análises quantitativas dos parâmetros estruturais e energéticos.

No sistema (A), observa-se que o ligante mantém-se majoritariamente acomodado de forma paralela às bases nitrogenadas adjacentes, caracterizando um modo de interação parcialmente intercalante e superficial. A conformação final demonstra leve abertura local

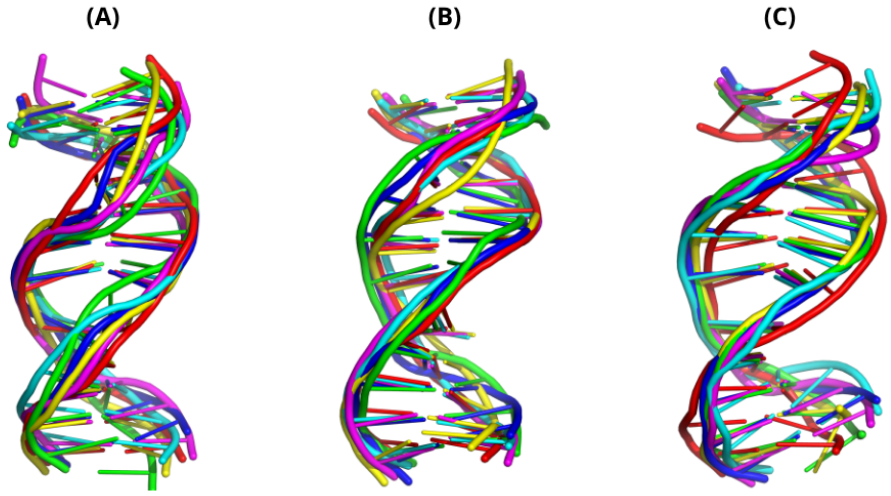

Figura 20 – Observação da manutenção da estrutura global via sobreposição dos *frames* do DNA ao longo da trajetória. (A) MORPCor, (B) PIPCor e (C) PIRCor.

da fenda menor, sem alterações globais significativas do eixo helicoidal. Analisando em complemento a sobreposição dos *frames* (Figura 20), o complexo demonstra baixa dispersão estrutural, refletindo uma estabilidade conformacional consistente com os valores médios de *rise* e *twist*, próximos aos da forma B-DNA canônica. Esse comportamento indica que a interação do ligante MORPCor ocorre de forma adaptativa, promovendo distorções localizadas, porém reversíveis, sem comprometer o empilhamento base-base.

Para o complexo (B), nota-se uma inserção mais pronunciada do ligante entre os pares de bases centrais, compatível com um modo intercalante parcial estabilizado por interações π-π. A estrutura final evidencia uma separação entre as fitas na região central, acompanhada por um leve desenrolamento helicoidal. A análise dos *frames* (Figura 20) mostra maior heterogeneidade espacial na porção intermediária do DNA, o que se correlaciona com o aumento local do *rise* e a redução do *twist*. Essa reorganização espacial sugere a presença de balanço helicoidal compensatório, no qual o aumento do *rise* e do *roll* absorve parte da deformação torsional causada pela inserção do ligante, resultando em um estado estrutural energeticamente estável e flexível.

O sistema (C), por sua vez, exibe o padrão de distorção mais acentuado entre os três. A conformação final revela uma abertura significativa da dupla-hélice, associada à penetração profunda do ligante na fenda interplanar, compatível com um modo de intercalação clássico. As sobreposições de *frames* (Figura 20) mostram elevada dispersão na região central, indicando flexibilidade estrutural e deformação persistente. Esse comportamento é coerente com os parâmetros médios obtidos. O aumento do *roll* e a redução do *twist* configuram um perfil conformacional de dobramento local e desenrolamento helicoidal, que favorece a entrada do corrol entre os pares de bases adjacentes.

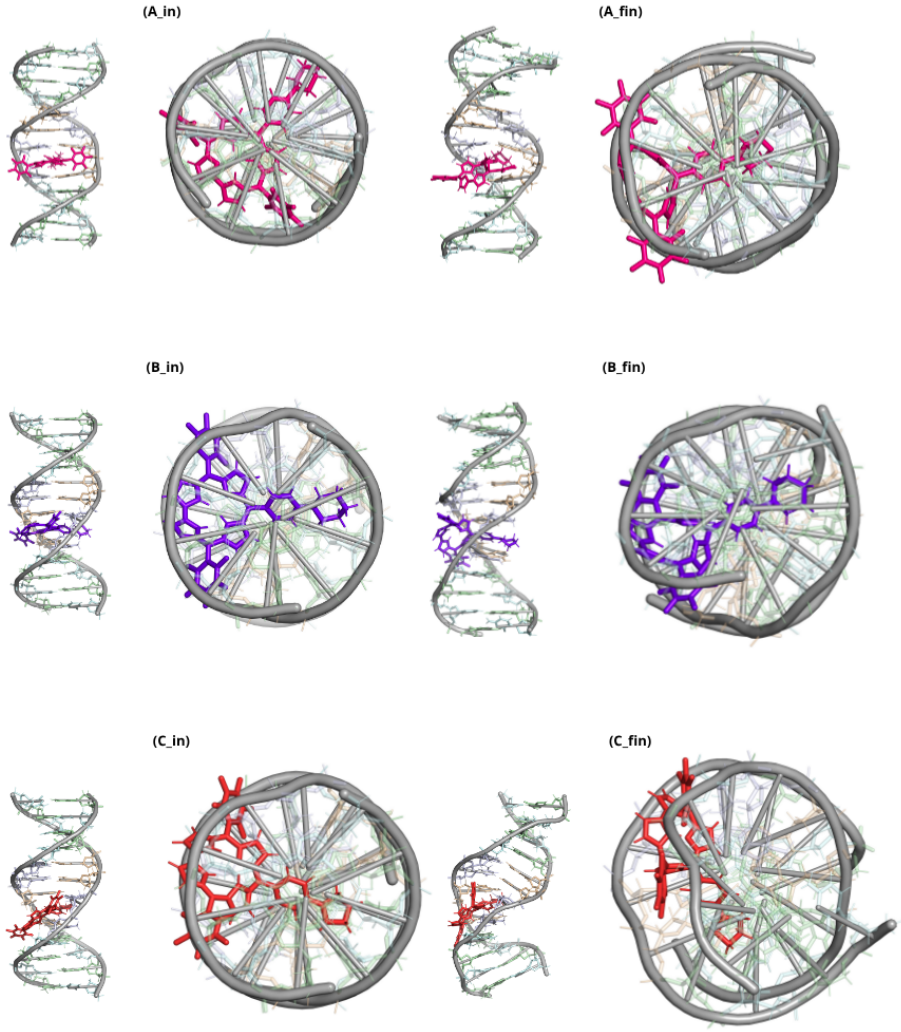

Figura 21 – Comparação da variação interna dos sistemas iniciais (in) e finais (fin). (A) MORPCor, (B) PIPCor e (C) PIRCor.

De modo geral, observa-se uma tendência entrópica nas interações DNA-ligante, uma vez que a entrada do ligante induziu deformações locais e flexibilização da dupla hélice, características associadas ao aumento da entropia conformacional do sistema. Esse comportamento sugere que a acomodação do ligante ocorre por meio de um processo espontâneo de ajuste estrutural do DNA, no qual a entropia contribui favoravelmente para a estabilização do complexo.

Sob a ótica termodinâmica, esse efeito pode ser interpretado pela equação 4.1, em que o termo entálpico (ΔH) engloba contribuições não covalentes específicas, como ligações de hidrogênio e interações de empilhamento π-π, enquanto o componente entrópico (TΔS) decorre da reorganização conformacional e do solvente associada ao encaixe do ligante na estrutura do DNA. O predomínio de um processo dirigido pela entropia indica que a

formação do complexo é termodinamicamente favorável, sendo estabilizada pela flexibilização das restrições helicoidais locais e pela liberação ou redistribuição de moléculas de água da camada de solvatação adjacente ao sítio de ligação.

5.2.5 Decomposição de Energias

A análise de energia livre por meio do método Molecular *Mechanics/PoissonBoltzmann Surface Area* (MM/PBSA) permitiu estimar a contribuição dos diferentes componentes energéticos associados à interação dos complexos DNA-corrol. Conforme apresentado na Tabela 7, observa-se, de forma geral, um gradiente conformacional em ordem crescente de interação, sendo ela: MORPCor < PIPCor < PIRCor, indicando uma maior afinidade aparente do ligante PIRCor pela estrutura do DNA. Esse comportamento indica que o grau de distorção helicoidal está intimamente associado à intensidade das forças intermoleculares envolvidas. Este comportamento é coerente do ponto de vista termodinâmico e estrutural, onde o ganho entálpico resultante de interações mais intensas entre o ligante e a matriz nucleotídica compensa o custo energético associado à deformação local do DNA [76, 84].

De forma mais detalhada, observa-se que o termo VDWAALS por ser o fator de maior contribuição, que associado ao fator de interações de dispersão e empilhamento π-π, é o principal responsável pelo ganho energético total, sendo mais expressivo no complexo de maior distorção na dupla hélice. Esse resultado corrobora a hipótese de intercalação profunda do ligante, que aumenta significativamente a superfície de contato hidrofóbico e promove estabilização por forças de van der Waals e interações de empilhamento com as bases nitrogenadas adjacentes [85]. O termo EEL, que reflete as interações eletrostáticas diretas, apresentou contribuições negativas em todos os complexos, reforçando a presença de contatos eletrostáticos estabilizadores, como ligações de hidrogênio e interações iônicas entre grupos carregados do ligante e os fosfatos do esqueleto do DNA.

Em contrapartida, os termos de solvatação polar (EGB) e apolar (ESURF) atuaram de forma desestabilizadora, representando o custo de dessolvatação associado à inserção do ligante na fenda do DNA. Contudo, a soma das contribuições gasosas (GGAS = VDWAALS + EEL) supera a desestabilização, resultando em um balanço global favorável. Essa compensação energética explica a elevada afinidade do complexo DNA-PIRCor, mesmo diante da maior distorção conformacional observada na análise estrutural. [85].

Levando em consideração que o método MM/PBSA fornece principalmente uma estimativa entálpica da energia livre de ligação, desconsiderando normalmente a contribuição entrópica ($T\Delta S$) de forma explícita devido ao custo computacional e incerteza [76, 84]. Assim, os valores apresentados correspondem essencialmente a uma aproximação da energia potencial média ponderada pelos efeitos de solvatação, não representando diretamente o valor absoluto de ΔG_{bind}. Desse modo, a afinidade elevada do complexo DNA-PIRCor

reflete principalmente o ganho entálpico.

Em conjunto, os resultados indicam que a interação entre o PIRCor e o DNA é termodinamicamente mais favorável do ponto de vista entálpico, sustentada por fortes contribuições de dispersão e empilhamento, e acompanhada por deformações locais adaptativas que favorecem o encaixe do ligante entre os pares de bases. Essa interpretação está conforme estudos prévios sobre sistemas intercalantes, que descrevem um padrão semelhante: a distorção helicoidal não implica necessariamente em instabilidade global, mas pode refletir uma adaptação conformacional do DNA para maximizar as interações intermoleculares e, assim, estabilizar o complexo [84, 85].

Tabela 7 – Resultados análise MM/PBSA para cada um dos ligantes.

Fatores Energéticos	**DNA-MORPCor**	**DNA-PIPCor**	**DNA-PIRCor**
VDWAALS	-49,80 ± 5,49	-62,26 ± 4,23	-66,10 ± 3,49
EEL	-23,40 ± 7,18	-12,50 ± 3,76	-22,74 ± 3,29
EGB	51,60 ± 7,91	48,72 ± 3,58	48,04 ± 2,85
ESURF	-3,92 ± 0,40	-5,21 ± 0,36	-5,46 ± 0,19
GGAS	-73,20 ± 11,69	-74,76 ± 5,27	-88,85 ± 4,32
GSOLV	47,67 ± 7,62	43,51 ± 3,55	42,58 ± 3,49
Total	-25,53 ± 5,35	-31,25 ± 3,49	-46,27 ± 3,66

5.2.6 Análise de Ligações de Hidrogênio (HBonds)

A análise do número médio de ligações de hidrogênio, ou *H-Bonds* dos complexos estudados (Tabela 9), permite compreender de que forma a presença dos ligantes afeta as interações internas do sistema, descrevendo, a partir desses valores, o perfil termodinâmico de cada complexo [86], as possíveis transições conformacionais e as interações preferenciais entre os componentes (DNA, ligante e solvente).

Ao comparar os sistemas contendo ligantes com o DNA livre (DNA-DNA e DNA-solvente), observa-se que não há discrepâncias significativas no número total de ligações de hidrogênio, o que indica que a associação dos ligantes não compromete a estabilidade intramolecular do DNA. Assim, a arquitetura helicoidal é preservada, corroborando as análises estruturais anteriores, que apontaram a ausência de transição conformacional do tipo B→A.

Entre os complexos analisados, o sistema DNA-MORPCor apresenta valores de ligações DNA-DNA semelhantes aos do DNA nativo, mas com média baixa consideravelmente de ligações de hidrogênio do tipo DNA-ligante. Esse resultado sugere que o MORPCor interage de forma predominantemente hidrofóbica e superficial, com baixa participação de ligações de hidrogênio diretas. O número moderado de *H-bonds* entre o ligante e o solvente reforça que parte significativa do ligante permanece exposta ao meio aquoso, indicando uma possível interação com o sulco do DNA. Esse comportamento é coerente

com um processo termodinamicamente favorável ($\Delta H < 0$, $\Delta S > 0$), no qual interações eletrostáticas e hidrofóbicas contribuem de forma complementar, resultando na liberação de moléculas de água estruturadas e estabilização entálpica do complexo.

O complexo DNA-PIPCor, por sua vez, apresenta número praticamente nulo de ligações de hidrogênio diretas com o DNA, sugerindo um modo de intercalação dominado por empilhamento π-π, com contato limitado via *H-bonds*. A manutenção de um número elevado de interações com o solvente indica que o ligante mantém porções polares voltadas para o meio aquoso, o que corrobora o modo de intercalação parcial inferido pelas análises de *rise* e *roll*. Termodinamicamente, esse comportamento é entropicamente dirigido ($\Delta S > 0$), favorecido pela liberação de moléculas de água ordenadas da região de ligação, com contribuição energética modesta de ΔH.

Por outro lado, o complexo DNA-PIRCor apresenta comportamento distinto. Observa-se uma redução nas ligações DNA-DNA acompanhada por um aumento proporcional das ligações DNA-ligante e uma diminuição acentuada nas interações ligante-solvente. Esse padrão indica substituição de interações DNA-solvente por DNA-ligante, refletindo um processo de dessolvatação parcial e acoplamento direto, que resulta em um complexo mais estável e bem organizado. Tal comportamento é compatível com um mecanismo entalpicamente dirigido e espontâneo ($\Delta H < 0$, $\Delta S > 0$, $\Delta G < 0$), típico de interações eletrostáticas e interação com o sulco.

De modo mais amplo, o perfil termodinâmico dos complexos (Tabela 8) pode ser interpretado com base na correlação entre os sinais de ΔH e ΔS, que refletem os tipos de forças dominantes na estabilização do sistema. Assim, quando $\Delta H < 0$ e $\Delta S < 0$, as interações predominantes são do tipo van der Waals e ligações de hidrogênio; quando $\Delta H > 0$ e $\Delta S > 0$, o processo é dirigido por interações hidrofóbicas; e quando $\Delta H < 0$ e $\Delta S > 0$, a força eletrostática assume papel majoritário, caracterizando um mecanismo exotérmico e espontâneo. [86].

No contexto dos sistemas estudados, o comportamento observado para os complexos MORPCor e PIPCor está de acordo com um processo entropicamente dirigido, em que a dessolvatação parcial e o aumento da desordem do sistema contribuem para a estabilização do complexo. Já o complexo PIRCor apresenta um perfil distinto, no qual a contribuição entálpica assume papel predominante em virtude do maior número de ligações de hidrogênio diretas com o DNA e da substituição de interações DNA-solvente por DNA-ligante. Essa diferenciação sugere que, enquanto MORPCor e PIPCor se estabilizam principalmente por interações hidrofóbicas e empilhamento π-π, o PIRCor forma um complexo mais estável e rigidamente acoplado, coerente com um processo entalpicamente dirigido e espontâneo ($\Delta H < 0$, $\Delta S > 0$, $\Delta G < 0$).

Tabela 8 – Relação entre o perfil termodinâmico ($\Delta H/\Delta S$) e o modo de interação predominante dos complexos DNAligante.

Sistema	**Perfil termodinâmico**	**Predomínio de forças**	**Interação predominante**
DNA-MORPCor	$\Delta H<0$, $\Delta S>0$	Eletrostáticas e hidrofóbicas	Interação superficial e com o sulco; liberação parcial de moléculas de água estruturadas.
DNA-PIPCor	$\Delta H>0$, $\Delta S>0$	Hidrofóbicas e π-π	Intercalação parcial entre pares de bases, com contribuição entropicamente dirigida.
DNA-PIRCor	$\Delta H<0$, $\Delta S>0$	Eletrostáticas e de H-*bond*	Ligação direta e bem organizada com o DNA, associada à dessolvatação parcial e acoplamento entálpico.
DNA (livre)		H-*bonds* intramoleculares e com solvente	Estrutura helicoidal estável, com rede de ligações de hidrogênio mantida.

Tabela 9 – Médias do número de ligações de hidrogênio (*H-bonds*) entre diferentes pares de interação nos sistemas simulados.

Sistema	**DNA-DNA**	**DNA-Ligante**	**DNA-Solvente**	**Ligante-Solvente**
MORPCor	33,15 ± 1,70	0,79 ± 0,85	215,26 ± 7,12	4,59 ± 1,40
PIPCor	32,73 ± 1,83	0,03 ± 0,16	215,24 ± 7,04	3,95 ± 1,04
PIRCor	30,16 ± 2,12	2,09 ± 0,38	219,95 ± 7,27	1,42 ± 0,90
DNA sem ligante	33,18 ± 1,60		216,74 ± 6,75	

5.2.7 Comparação com Dados Experimentais

Os resultados experimentais e teóricos apresentados por Oliveira et al. [12] apontam para a ocorrência de interações via modelo de ligação híbrido, combinando elementos de intercalação parcial e ligação no sulco menor, condizendo com os dados teóricos obtidos no presente trabalho.

Os ensaios de viscosidade mostraram aumento no parâmetro que descreve a interação de pequenas moléculas com o DNA, o que caracteriza processos de intercalação, embora de magnitude moderada, sugerindo inserção superficial ou parcial entre as bases nitrogenadas. Em paralelo, os testes de competição com corantes específicos para o sulco menor evidenciaram forte supressão de fluorescência e altas constantes de ligação (K_{SV} e K_b), apontando para interações estáveis mediadas por contatos eletrostáticos e de van der Waals nos sulcos da hélice.

A integração dessas observações sustenta a ocorrência de um mecanismo de associação cooperativo, confirmando que os corróis apresentam interação híbrida com o DNA, com

porções que se intercalam entre os pares de bases e porções que interagem com o sulco menor, refletindo a flexibilidade estrutural desses compostos e sua potencial relevância em diversos, tanto fotodinâmicos quanto farmacológicos.

No que concerne aos mecanismos farmacológicos dos corróis em terapias antitumorais, estudos experimentais indicam que sua atividade citotóxica não segue os modelos clássicos de bloqueio direto da replicação, como ocorre com a cisplatina. Em vez disso, muitos corróis e seus derivados atuam como fotossensibilizadores, apresentando citotoxicidade predominantemente após fotoativação, quando a excitação da molécula leva à geração de espécies reativas de oxigênio (ROS). Essas ROS promovem dano oxidativo ao DNA, comprometimento da integridade das fitas e indução de apoptose ou necrose decorrente de estresse oxidativo [87–89].

6 Conclusões e Perspectivas

6.1 Conclusões

Foram realizadas simulações de dinâmica molecular envolvendo três sistemas compostos pelos derivados de corróis *meso*-mono-substituídos em complexos com o B-DNA, além do sistema de DNA isolado, utilizado como referência (branco). As análises de estabilidade estrutural, conformacional e energética permitiram caracterizar o comportamento dinâmico dos complexos e os modos de interação predominantes entre os ligantes e o oligonuclotídeo.

Em todas as simulações, a dupla-hélice do DNA manteve-se estruturalmente estável ao longo das trajetórias, sem perda significativa do emparelhamento entre as bases. A análise do desvio médio quadrático (RMSD) mostrou que, após um período inicial de acomodação, os sistemas atingiram equilíbrio estrutural, compatível com a conformação de partida B-canônica.

Os resultados do *docking* molecular e das simulações de DM indicaram que os corróis interagem com o DNA por meio de um modo de ligação híbrido, combinando a associação ao sulco com uma intercalação parcial entre os pares de bases, sendo o complexo DNA-PIRCor a interação de maior força e estabilidade. Esse tipo de arranjo possibilitou a formação de múltiplos pontos de contato na estrutura de ancoragem.

As análises conformacionais, baseadas nos parâmetros estruturais *Rise, Twist* e *Roll*, mostraram que a presença dos ligantes induziu distorções locais na hélice, sem comprometer a integridade da estrutura global do DNA. Observou-se a tendência diretamente proporcional entre o grau de distorção angular e a estabilidade termodinâmica do complexo.

A decomposição energética pelo método MM/PBSA indicou que o termo de van der Waals (VDWAALS) foi o principal responsável pela estabilização dos complexos, refletindo a importância das interações por empilhamento e dispersão no reconhecimento molecular. A análise das ligações de hidrogênio mostrou que, especialmente no caso do PirCor, a formação de contatos diretos entre o ligante e o DNA compensou parcialmente a perda das interações DNA-solvente, favorecendo a formação de um complexo mais estável.

De forma geral, as simulações revelaram que os corróis *meso*-mono-substituídos interagem com o DNA por um mecanismo de ligação delicadamente balanceado, no qual pequenas compensações conformacionais permitem a manutenção da estabilidade da dupla-hélice, mesmo diante de perturbações locais. Esses resultados contribuem para o entendimento dinâmico que ocorre em sistemas DNA-ligante e evidenciam o potencial dos corróis como modelos moleculares para o desenvolvimento de novos agentes bioativos.

6.2 Perspectivas

Como perspectivas, sugerem-se estudos complementares que empreguem abordagens híbridas de mecânica quântica e clássica (QM/MM), a fim de aprofundar a compreensão das interações eletrônicas, das forças de empilhamento e das ligações de hidrogênio envolvidas no processo de reconhecimento molecular. Além disso, no âmbito da DM, realizar triplicata das simulações e em escalas temporais mais longas, de modo a esclarecer efeitos de flexibilidade conformacional e de seletividade de ligação.

Do ponto de vista experimental, realização de ensaios *in vitro* em linhagens tumorais para investigar os mecanismos farmacológicos de ação dos corróis. Por fim, a caracterização por técnicas espectroscópicas como dicroísmo circular, fluorescência e ensaios de viscosidade visando validar experimentalmente os resultados teóricos obtidos para os sistemas DNA ligante.

Referências

[1] Organização Pan-Americana da Saúde, "Câncer - opas/oms," 2023. Acesso em: 18 abr. 2025.

[2] Organização Pan-Americana da Saúde, "Resistência antimicrobiana - opas/oms," 2023. Acesso em: 18 abr. 2025.

[3] M. Godzieba and S. Ciesielski, "Natural dna intercalators as promising therapeutics for cancer and infectious diseases," *Current cancer drug targets*, vol. 20, no. 1, pp. 19–32, 2020.

[4] F. Leng, R. Savkur, I. Fokt, T. Przewloka, W. Priebe, and J. B. Chaires, "Base specific and regioselective chemical cross-linking of daunorubicin to dna," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 118, no. 20, pp. 4731–4738, 1996.

[5] B. Jawad, L. Poudel, R. Podgornik, N. F. Steinmetz, and W.-Y. Ching, "Molecular mechanism and binding free energy of doxorubicin intercalation in dna," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 21, no. 7, pp. 3877–3893, 2019.

[6] M. L. Leite and F. F. Costa, "Epigenômica, epigenética e câncer," *Revista pan-amazonica de saúde*, vol. 8, no. 4, pp. 23–25, 2017.

[7] M. J. Hannon, "Supramolecular dna recognition," *Chemical Society Reviews*, vol. 36, no. 2, pp. 280–295, 2007.

[8] C. Bailly and J. B. Chaires, "Sequence-specific dna minor groove binders. design and synthesis of netropsin and distamycin analogues," *Bioconjugate chemistry*, vol. 9, no. 5, pp. 513–538, 1998.

[9] Y.-M. Sun, W. Akram, F. Cheng, Z.-Y. Liu, Y.-H. Liao, Y. Ye, and H.-Y. Liu, "Dna interaction and photodynamic antitumor activity of transition metal mono-hydroxyl corrole," *Bioorganic chemistry*, vol. 90, p. 103085, 2019.

[10] V. B. de Souza, V. N. da Rocha, P. C. Piquini, O. A. Chaves, and B. A. Iglesias, "Effects of substituents on the photophysical/photobiological properties of mono-substituted corroles," *Molecules*, vol. 28, no. 3, p. 1385, 2023.

[11] H. R. Drew, R. M. Wing, T. Takano, C. Broka, S. Tanaka, K. Itakura, and R. E. Dickerson, "Structure of a b-dna dodecamer: conformation and dynamics.," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 78, no. 4, pp. 2179–2183, 1981.

[12] M. M. Oliveira, C. C. Diniz, L. A. S. Costa, N. A. dos Santos, S. Nikolaou, M. P. Moreira, T. E. de Oliveira, and B. A. Iglesias, "Mono-substituted corroles containing morpholinyl, piperidyl and pyrrolidinyl units: Photophysics, photobiology and biomolecular interaction studies," *Journal of Molecular Liquids*, p. 128168, 2025.

[13] T. G. Solomons and C. B. Fryhle, *Química orgânica*, vol. 1. Limusa, 1999.

[14] T. V. Acunha *et al.*, *Síntese, caracterização, estudo fotofísico de meso-trans-(pentafluorofenil) corróis e avaliação da interação com biomoléculas*. PhD thesis, Universidade Federal de Santa Maria, 2021.

[15] R. C. Pivetta, B. L. Auras, B. de Souza, A. Neves, F. S. Nunes, L. H. Cocca, L. De Boni, and B. A. Iglesias, "Synthesis, photophysical properties and spectroelectrochemical characterization of 10-(4-methyl-bipyridyl)-5, 15-(pentafluorophenyl) corrole," *Journal of Photochemistry and Photobiology A: chemistry*, vol. 332, pp. 306–315, 2017.

[16] A. Dandia and S. M. Chauhan, "Synthesis of meso-substituted corroles and porphyrins using iodine as a catalyst," *Journal of Chemical Sciences*, vol. 132, pp. 1–8, 2020.

[17] T. Ding, E. A. Alemán, D. A. Modarelli, and C. J. Ziegler, "Photophysical properties of a series of free-base corroles," *The Journal of Physical Chemistry A*, vol. 109, no. 33, pp. 7411–7417, 2005.

[18] H. G. Bonacorso, M. B. Rodrigues, B. A. Iglesias, C. H. da Silveira, S. C. Feitosa, W. C. Rosa, M. A. Martins, C. P. Frizzo, and N. Zanatta, "New 2-(aryl/heteroaryl)-6-(morpholin-4-yl/pyrrolidin-1-yl)-(4-trifluoromethyl) quinolines: synthesis via buchwald–hartwig amination, photophysics, and biomolecular binding properties," *New Journal of Chemistry*, vol. 42, no. 12, pp. 10024–10035, 2018.

[19] M. M. Abdelshaheed, I. M. Fawzy, H. I. El-Subbagh, and K. M. Youssef, "Piperidine nucleus in the field of drug discovery," *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 7, pp. 1–11, 2021.

[20] A. Kumar, A. K. Singh, H. Singh, V. Vijayan, D. Kumar, J. Naik, S. Thareja, J. P. Yadav, P. Pathak, M. Grishina, *et al.*, "Nitrogen containing heterocycles as anticancer agents: a medicinal chemistry perspective," *Pharmaceuticals*, vol. 16, no. 2, p. 299, 2023.

[21] B. Koszarna and D. T. Gryko, "Efficient synthesis of meso-substituted corroles in a h2o- meoh mixture," *The Journal of organic chemistry*, vol. 71, no. 10, pp. 3707–3717, 2006.

[22] B. Ventura, A. Degli Esposti, B. Koszarna, D. T. Gryko, and L. Flamigni, "Photophysical characterization of free-base corroles, promising chromophores for light energy conversion and singlet oxygen generation," *New Journal of Chemistry*, vol. 29, no. 12, pp. 1559–1566, 2005.

[23] S. C. Soobrattee, *Controlled synthesis of lanthanide triple-decker complexes comprising up to three different porphyrinoids*. PhD thesis, University of East Anglia, 2024.

[24] J. F. Barata, M. G. P. Neves, M. A. F. Faustino, A. C. Tome, and J. A. Cavaleiro, "Strategies for corrole functionalization," *Chemical reviews*, vol. 117, no. 4, pp. 3192–3253, 2017.

[25] B. Maddox, "Rosalind franklin," *The dark lady of DNA. HarperCollinsPublishers, New York*, 2002.

[26] B. Maddox, "The double helix and the'wronged heroine'," *Nature*, vol. 421, no. 6921, pp. 407–408, 2003.

[27] J. Barciszewski, J. Jurczak, S. Porowski, T. Specht, and V. A. Erdmann, "The role of water structure in conformational changes of nucleic acids in ambient and high-pressure conditions," *European journal of biochemistry*, vol. 260, no. 2, pp. 293–307, 1999.

[28] S. S. Instruments, "Intro to oligonucleotide analysis." `https://www.ssi.shimadzu.com/service-support/faq/maldi/oligonucleotide-analysis/index.html#oligo-analysis`, 2025. Accessed: 2025-11-12.

[29] R. E. Dickerson, H. R. Drew, B. N. Conner, R. M. Wing, A. V. Fratini, and M. L. Kopka, "The anatomy of a-, b-, and z-dna," *Science*, vol. 216, no. 4545, pp. 475–485, 1982.

[30] R. E. Franklin and R. G. Gosling, "Molecular configuration in sodium thymonucleate," *Nature*, vol. 171, no. 4356, pp. 740–741, 1953.

[31] J. D. Watson and F. H. Crick, "Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid," *Nature*, vol. 171, no. 4356, pp. 737–738, 1953.

[32] S. Arnott, "Historical article: Dna polymorphism and the early history of the double helix," *Trends in biochemical sciences*, vol. 31, no. 6, pp. 349–354, 2006.

[33] C. Calladine and H. Drew, "A base-centred explanation of the b-to-a transition in dna," *Journal of molecular biology*, vol. 178, no. 3, pp. 773–782, 1984.

[34] C. G. RICCI, "A, b e z-dna: caracterização conformacional e importância biológica." Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007.

[35] H.-L. Ng, M. L. Kopka, and R. E. Dickerson, "The structure of a stable intermediate in the a b dna helix transition," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 97, no. 5, pp. 2035–2039, 2000.

[36] M. El Hassan and C. Calladine, "The assessment of the geometry of dinucleotide steps in double-helical dna; a new local calculation scheme," *Journal of molecular biology*, vol. 251, no. 5, pp. 648–664, 1995.

[37] R. E. Dickerson and H.-L. Ng, "Dna structure from a to b," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 98, no. 13, pp. 6986–6988, 2001.

[38] R. E. Dickerson, "Definitions and nomenclature of nucleic acid structure components," *Nucleic acids research*, vol. 17, no. 5, pp. 1797–1803, 1989.

[39] R. E. Dickerson, "[5] dna structure from a to z," *Methods in Enzymology*, vol. 211, pp. 67–111, 1992.

[40] W. K. Olson, A. A. Gorin, X.-J. Lu, L. Hock, and V. B. Zhurkin, "Dna sequence-dependent deformability deduced from proteindna crystal complexes," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 95, no. 19, pp. 11163–11168, 2001.

[41] M. A. El Hassan and C. R. Calladine, "The assessment of the geometry of base-pairs in double-helical dna; a new local calculation scheme," *Journal of Molecular Biology*, vol. 251, no. 4, pp. 648–664, 1996.

[42] W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*. New York: Springer-Verlag, 1984.

[43] S. B. Dixit and D. L. Beveridge, "Molecular dynamics simulations of nucleic acids. i. dynamics of short a- and b-dna helices," *Biopolymers*, vol. 77, no. 1, pp. 33–41, 2005.

[44] R. E. Dickerson, "The dna helix and how it is read," *Scientific American*, vol. 249, no. 6, pp. 94–111, 1983.

[45] W. F. Van Gunsteren, D. Bakowies, R. Baron, I. Chandrasekhar, M. Christen, X. Daura, P. Gee, D. P. Geerke, A. Glättli, P. H. Hünenberger, *et al.*, "Biomolecular modeling: goals, problems, perspectives," *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 45, no. 25, pp. 4064–4092, 2006.

[46] J. M. Paggi, A. Pandit, and R. O. Dror, "The art and science of molecular docking," *Annual Review of Biochemistry*, vol. 93, 2024.

[47] A. M. da Fonseca, E. S. Marinho, and J. C. S. dos Santos, eds., *Uma breve introdução à simulação computacional aplicada à química*. Fortaleza, CE: Editora da Universidade Estadual do Ceará (EdUECE), 2023. Disponível gratuitamente online.

[48] D. B. Kokh, R. C. Wade, and W. Wenzel, "Receptor flexibility in small-molecule docking calculations," *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, vol. 1, no. 2, pp. 298–314, 2011.

[49] R. Iftimie, P. Minary, and M. E. Tuckerman, "Ab initio molecular dynamics: Concepts, recent developments, and future trends," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 102, no. 19, pp. 6654–6659, 2005.

[50] S. A. Hollingsworth and R. O. Dror, "Molecular dynamics simulation for all," *Neuron*, vol. 99, no. 6, pp. 1129–1143, 2018.

[51] O. Guvench and A. D. MacKerell Jr, "Comparison of protein force fields for molecular dynamics simulations," *Current Opinion in Structural Biology*, vol. 18, no. 2, pp. 196–206, 2008.

[52] K. Pluhackova and R. A. Böckmann, "Biomembranes in atomistic and coarse-grained simulations," *Journal of physics: condensed matter*, vol. 27, no. 32, p. 323103, 2015.

[53] D. Hakobyan and A. Heuer, "Comparing an all-atom and a coarse-grained description of lipid bilayers in terms of enthalpies and entropies: From md simulations to 2d lattice models," *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 15, no. 11, pp. 6393–6402, 2019.

[54] J. D. Perlmutter, W. J. Drasler, W. Xie, J. Gao, J.-L. Popot, and J. N. Sachs, "All-atom and coarse-grained molecular dynamics simulations of a membrane protein stabilizing polymer," *Langmuir*, vol. 27, no. 17, pp. 10523–10537, 2011.

[55] K. Lin and Z. Wang, "Simulações de mecânica multiescala e dinâmica molecular da durabilidade de compósitos poliméricos reforçados com fibras," *Communications Materials*, vol. 4, no. 1, p. 66, 2023.

[56] G. Ciccotti *et al.*, "Foundations of molecular dynamics simulations: how and what," *European Physical Journal Special Topics*, vol. 177, pp. 1–72, 2009.

[57] D. Frenkel and B. Smit, *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications*. Academic Press, 2nd ed., 2002.

[58] W. F. Polik and J. Schmidt, "Webmo: Web-based computational chemistry calculations in education and research," *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, vol. 12, no. 1, p. e1554, 2022.

[59] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding,

F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, "Gaussian16 Revision C.01," 2016. Gaussian Inc. Wallingford CT.

[60] E. Vanquelef, S. Simon, G. Marquant, E. Garcia, G. Klimerak, J. C. Delepine, P. Cieplak, and F.-Y. Dupradeau, "R.e.d. server: a web service for deriving resp and esp charges and building force field libraries for new molecules and molecular fragments," *Nucleic Acids Research*, vol. 39, pp. W511–W517, 05 2011.

[61] G. M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M. F. Sanner, R. K. Belew, D. S. Goodsell, and A. J. Olson, "Autodock4 and autodocktools4: Automated docking with selective receptor flexibility," *Journal of computational chemistry*, vol. 30, no. 16, pp. 2785–2791, 2009.

[62] D. Santos-Martins, L. Solis-Vasquez, A. F. Tillack, M. F. Sanner, A. Koch, and S. Forli, "Accelerating autodock4 with gpus and gradient-based local search," *Journal of chemical theory and computation*, vol. 17, no. 2, pp. 1060–1073, 2021.

[63] E. Bisong, "Google colaboratory," in *Building machine learning and deep learning models on google cloud platform: a comprehensive guide for beginners*, pp. 59–64, Springer, 2019.

[64] W. Humphrey, A. Dalke, and K. Schulten, "Vmd: visual molecular dynamics," *Journal of Molecular Graphics*, vol. 14, no. 1, pp. 33–38, 1996.

[65] A. W. S. da Silva and W. F. Vranken, "Acpype - antechamber python parser interface," *BMC Research Notes*, vol. 5, p. 367, 2012.

[66] M. J. Abraham, T. Murtola, R. Schulz, S. Páll, J. C. Smith, B. Hess, and E. Lindahl, "Gromacs: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers," *SoftwareX*, vol. 1-2, pp. 19–25, 2015.

[67] J. A. Maier, C. Martinez, K. Kasavajhala, L. Wickstrom, K. E. Hauser, and C. Simmerling, "ff14sb: Improving the accuracy of protein side chain and backbone parameters from ff99sb," *Journal of Chemical Theory and Computation*, vol. 11, no. 8, pp. 3696–3713, 2015.

[68] K. D. Lee, *Python programming fundamentals*. Springer, 2014.

[69] OpenAI, "Chatgpt." `https://chat.openai.com`, 2025. Modelo de linguagem baseado em GPT-5, utilizado como apoio no desenvolvimento de código e escrita científica.

[70] D. AI, "Deepseek." `https://deepseek.com`, 2025. Ferramenta de inteligência artificial generativa empregada como suporte para criação e refinamento de scripts.

[71] C. Liu, X. Bao, H. Zhang, N. Zhang, H. Hu, X. Zhang, and M. Yan, "Improving chatgpt prompt for code generation," *arXiv preprint arXiv:2305.08360*, 2023.

[72] N. Michaud-Agrawal, E. Denning, T. Woolf, and O. Beckstein, "Mdanalysis: A toolkit for the analysis of molecular dynamics simulations," *Journal of Computational Chemistry*, vol. 32, no. 10, pp. 2319–2327, 2011.

[73] R. Gowers, M. Linke, J. Barnoud, T. Reddy, M. Melo, S. Seyler, J. Domaski, D. Dotson, S. Buchoux, I. Kenney, and O. Beckstein, "Mdanalysis: A python package for the rapid analysis of molecular dynamics simulations," pp. 98–105, 2016.

[74] M. Fey and J. E. Lenssen, "Fast graph representation learning with pytorch geometric," *arXiv preprint arXiv:1903.02428*, 2019. PyTorch Geometric: A library for deep learning on irregularly structured input data, built upon PyTorch.

[75] M. S. Valdés-Tresanco, M. E. Valdés-Tresanco, P. A. Valiente, and E. Moreno, "$\mathrm{gmx}_m mpbsa : Anewtooltoperformend - statefreeenergycalculationswithgromacs,'' JournalofChemicalTheoryandComputation, vol.$ $-6291, 2021.$

[76] N. Homeyer and H. Gohlke, "Free energy calculations by the molecular mechanics poissonboltzmann surface area method," *Molecular Informatics*, vol. 31, no. 2, pp. 114–122, 2012.

[77] J. Xu, G. A. Wang, L. Gao, L. Wu, Q. Lei, H. Deng, and F. Li, "Enabling programmable dynamic dna chemistry using small-molecule dna binders," *Nature Communications*, vol. 14, no. 1, p. 4248, 2023.

[78] P. Doan, D. R. Pitter, A. Kocher, J. N. Wilson, and T. Goodson III, "A new design strategy and diagnostic to tailor the dna-binding mechanism of small organic molecules and drugs," *ACS chemical biology*, vol. 11, no. 11, pp. 3202–3213, 2016.

[79] P. J. Turner and G. D. Team, *Grace User's Guide (Version 5.1.22)*. Weizmann Institute of Science, 2024. Acesso em: 20 set. 2025.

[80] W. K. Olson, A. A. Gorin, X.-J. Lu, L. M. Hock, and V. B. Zhurkin, "Dna sequence-dependent deformability deduced from proteindna crystal complexes," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 95, no. 19, pp. 11163–11168, 1998.

[81] R. Lavery, M. Moakher, J. H. Maddocks, D. Petkeviciute, and K. Zakrzewska, "Conformational analysis of nucleic acids revisited: Curves+," *Nucleic acids research*, vol. 37, no. 17, pp. 5917–5929, 2009.

[82] X.-J. Lu and W. K. Olson, "Dnashape: analysis of dna local structure and deformability," *Nucleic Acids Research*, vol. 31, no. 17, pp. 5108–5121, 2003.

[83] C. R. Calladine and H. Drew, *Understanding DNA: the molecule and how it works*. Academic press, 1997.

[84] S. Genheden and U. Ryde, "The mm/pbsa and mm/gbsa methods to estimate ligand-binding affinities," *Expert Opinion on Drug Discovery*, vol. 10, no. 5, pp. 449–461, 2015.

[85] H. Sun, Y. Li, S. Tian, L. Xu, and T. Hou, "Comprehensive evaluation of mm/pbsa and mm/gbsa methods for estimating binding free energies in dna intercalation complexes," *Physical Chemistry Chemical Physics*, vol. 16, no. 36, pp. 16719–16729, 2014.

[86] S. Yanthan and J. Bhattacharyya, "On binding mechanism exploration of organic amphoteric dye rhodamine b with natural polymeric dna," *Discover Materials*, vol. 3, no. 1, p. 8, 2023.

[87] N. Na, D.-Q. Zhao, H. Li, N. Jiang, J.-Y. Wen, and H.-Y. Liu, "Dna binding, photonuclease activity and human serum albumin interaction of a water-soluble freebase carboxyl corrole," *Molecules*, vol. 21, no. 1, p. 54, 2015.

[88] W. Jiamin, S. Lei, and L. Haiyang, "The interaction of corrole and its metal complex with dna and their anti-tumor activity," *Huaxue Jinzhan/Progress in Chemistry*, vol. 27, pp. 755–762, 2015.

[89] B. M. Rodrigues, D. F. de Oliveira, R. de Queiroz Garcia, O. A. Chaves, G. F. Pizzi, L. A. S. Costa, L. De Boni, and B. A. Iglesias, "The photophysical, photobiological, and dna/hsa-binding properties of corroles containing carbazole and phenothiazine moieties," *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 268, p. 131861, 2024.