



Danos ao DNA causado por radicais livre hidroxila utilizando simulações de dinâmica molecular

João Guilherme Rivera Santiago

Orientado por Prof. Dr. Mario Antonio Bernal Rodriguez

Resumo

Partículas ionizantes podem causar danos biológicos ao interagir com o DNA. Embora a radioterapia utilize esse princípio há tempos para o tratamento de câncer por exemplo, ainda não há um total entendimento dos mecanismos que levam aos danos nos tecidos biológicos. O presente trabalho busca estudar o dano indireto causado por radicais hidroxila ao interagir com o DNA, utilizando a dinâmica molecular da TD-DFT.

Visão Geral

Experimentalmente é sabido, que os radicais livres *OH* provenientes da radiólise da água por radiação ionizante, como já mostrado em diferentes artigos na literatura, possuem uma grande participação nos danos indiretos ao DNA, principalmente quando presentes no meio intercelular. Devido a sua alta reatividade, são capazes de promover abstração de hidrogênios da desoxirribose. Essa interação, leva a uma reação em cadeia, que desestabiliza as ligações entre as bases nitrogenadas, sendo capaz de causar a quebra da ligação fosfodiéster entre os grupamentos fosfato. O observado é que a efetividade desse dano, sendo uma quebra simples ou dupla da fita, varia de acordo com o sítio da abstração.

Dessa forma, o intuito é analisar este sistema a partir de simulações de dinâmica molecular *ab initio*, utilizando a *Time Dependent – Density Functional Theory*. Com a TD-DFT podemos reproduzir a dinâmica eletrônica de nosso sistema, e após o cálculo do ground-state (estado fundamental de equilíbrio), realizar uma evolução temporal, obtendo a resposta a perturbação causada. Com isso podemos obter uma descrição



mais detalhada e microscópica, cuja análise, possibilita um melhor entendimento de como essas interações ocorrem e induzem o dano.

Claro que para tal precisamos garantir que as simulações consigam reproduzir com certa semelhança o sistema físico real. Por isso no momento buscamos estudar o sistema mais simples, de como ocorre a captura do hidrogênio pelo radical hidroxila.

Metodologia e Resultados Preliminares

As simulações baseadas na TD-DFT foram realizadas no programa Octopus. O sistema simulado é composto por um apenas um segmento da fita dupla, contendo duas bases nitrogenadas, (no caso citosina e guanina), de forma a não tornar o custo computacional proibitivo.

A abordagem inicial foi aproximar o radical hidroxila, com uma pequena velocidade correspondente a temperatura ambiente, a um dos hidrogênios dos diferentes carbonos de 1' à 5' da desoxirribose. Nos primeiros testes percebemos que houve uma certa dificuldade na aproximação do radical *OH* ao hidrogênio, ocorrendo uma repulsão, ao invés da esperada abstração.

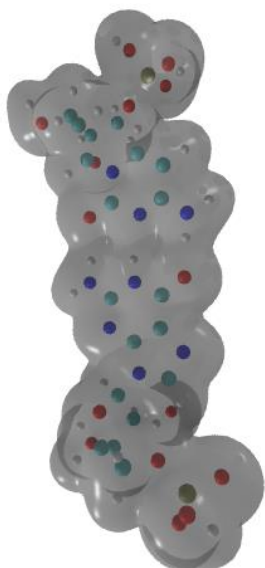


Figura 1 – Estrutura do DNA utilizada

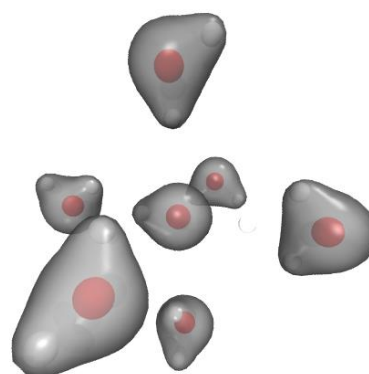


Figura 2 – Sistema hidroxila –
hidrogênio em meio aquoso



Dessa forma, passamos a abordar um sistema mais simples, hidroxila e hidrogênio, com intuito de entender como ocorre esta interação, e o porquê desta aparente discrepância. Neste caso, realizamos uma simulação em um sistema periódico, inserindo moléculas de água, respeitando sua densidade de g/cm^3 , para o distanciamento, de forma a criar um meio aquoso.

Pelo que temos visto, o meio em que a reação ocorre parece possuir uma influência substancial na facilidade de ocorrência do processo. Em um meio aquoso por exemplo, a presença da água possibilita ligações de hidrogênio com a hidroxila, o que estabiliza seu estado transitório, facilitando a captura do hidrogênio, ao passo que se em um meio hidrofóbico, a relação se inverte, diminuindo a reatividade efetiva do radical *OH*.

O objetivo é continuar os estudos destes sistemas, de forma a obter uma boa descrição, que possibilite um melhor entendimento da radiobiologia associada, possibilitando futuramente planejamentos mais eficazes em tratamentos.